Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. P. Riethe
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

DER EFFEKT EINER CHEMOTHERAPEUTISCHEN AMINEHALTIGEN ZAHNPASTA AUF PLAQUEBILDUNG, GINGIVITIS UND KARIES IM KLINISCHEN UND TIEREXPERIMENTELLEN VERSUCH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Petra Stickforth
aus Frankfurt/Main

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536509_0002

Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. P. Riethe
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

DER EFFEKT EINER CHEMO-THERAPEUTISCHEN AMINEHALTIGEN ZAHNPASTA AUF PLAQUEBILDUNG, GINGIVITIS UND KARIES IM KLINISCHEN UND TIEREXPERIMENTELLEN VERSUCH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Petra Stickforth
aus Frankfurt/Main

1983

UNIV.
LEIDEN
BIB.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Rotgans
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. R. Schmelzle

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

2. ALLGEMEINES UND LITERATURÜBERSICHT 2

2.1. Ursachen für Karies und Parodontopathien (Plaque) ... 2
2.2. Therapeutische Maßnahmen (Plaquereduktion und -entfernung)..... 3
2.3. Zahnpasten 6
2.3.1. Konservierungsmittel 8
2.3.2. Aromastoffe 8
2.3.3. Wirkstoffe 8
2.3.3.1. Fluoride 8
2.3.3.2. Enzyme 9
2.3.3.3. Antibiotika 10
2.3.3.4. Oberflächenaktive Substanzen 11
2.3.3.4.1. Quaternäre Ammoniumverbindungen und abgeleitete Substanzen 12

3. MATERIAL UND METHODE 16

3.1. Chemotherapeutsiche Bestandteile der Zahnpaste 16
(a) C31G 16
(b) MFP 18

3.2. Tierexperimenteller Versuch 19
(a) Versuchsanordnung 19
(b) Applikation 19
(c) Diät 19
(d) Histologie 19
(e) Auswertung 19
(f) Mathematisch-statistische Bearbeitung 20
(g) Körpergewicht 20
(h) Soziales Verhalten und Aussehen 20

3.3. Klinischer Versuch 20
(a) Versuchsanordnung 20
(b) Auswertung 21
(c) Mathematisch-statistische Bearbeitung 21
(d) Gewichts- und Verbrauchsbestimmung der Zahnpasten 22
(e) Subjektive Bewertung der Zahnpasten durch die Probanden 22

4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION 23

4.1. Tierexperimenteller Versuch 23
4.2. Klinischer Versuch 26
4.2.1. Prüfung der Erstbefunde 27
4.2.1.1. Silness-Löe-Index 27
4.2.1.2. Quigley-Hein-Index 28
4.2.1.3. Sulcus-Blutungs-Index 30

4.2.2. Prüfung der Index-Differenzen 32
4.2.2.1. Silness-Löe-Index 32
4.2.2.2. Quigley-Hein-Index 34
4.2.2.3. Sulcus-Blutungs-Index 35
4.3. Gesamtbeurteilung der tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen 37
(a) "dMH"-Effekt 38
(b) Placebo-"Langzeit"-Wirkung 38

5. ZUSAMMENFASSUNG 42

6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN 43

7. LITERATURÜBERSICHT 57

Lebenslauf 66

Dankschrift 67

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Trotz der großen Fortschritte, welche die Zahnheilkunde in den letzten Jahren gemacht hat, müssen Karies und Zahnbetterkrankungen nach wie vor als "Volkskrankheiten" (PELLKOFER 1964, GÜLZOW 1965, OTTE 1967, THIELE und WALTER 1967) angesehen werden. Die Morbidität der Karies liegt zwischen 90% und 100% (MÜHLEMANN 1974a), die der Parodontopathien bei über 50% (KERSCHBAUM et al. 1971).

Es ist zweifelsfrei erwiesen, daß beide Erkrankungen über den Zahnverlust hinaus zu Störungen und Destruktionen des gesamten stomatognathen Systems und damit der Allgemeingesundheit führen. Ausgangspunkt für beide Krankheitsbilder sind die Bakterienbeläge auf den Zähnen (RIETHE 1974: "Plaquekrankheiten"). Die logische Weiterführung dieser Tatsachen ist somit eine Umorientierung der Zahnheilkunde von den klassisch-reparativen und kurativen hin zu den präventiven und prophylaktischen Maßnahmen (MÜHLEMANN 1974).

Die vorliegende Arbeit behandelt einen speziellen Aspekt der zahnärztlichen Prophylaxe: Die Möglichkeiten einer chemotherapeutischen Plaquereduktion mittels Zahnpasten.

2. ALLGEMEINES UND LITERATURÜBERSICHT

2.1. Ursachen für Karies und Parodontopathien (Plaque)

Schon um die Jahrhundertwende beschrieben WILLIAMS (1897) und MILLER (1902) die bakterielle Plaque und ihre Beziehung zur Karies. Bis heute sind über diese enge Relation zwischen Plaque einerseits und Karies und Gingivitis andererseits zahlreiche Veröffentlichungen erschienen (vgl. u.a. STEPHANS 1953, KEYES und JORDAN 1963, LÖE et al.1965, THEILADE et al.1966, LÖE 1969, SOKRANSKY 1970, BAHN 1970, SOKRANSKY 1971, KELSTRUP und THEILADE 1974, RIETHE 1974 und 1976).
Karies und Parodontalerkrankungen werden demnach verursacht durch Produkte aus der dentalen bakteriellen Plaque.
Karies entsteht durch Säure, die durch azidogene (fakultativ anaerobe) Bakterien in der Plaque produziert wird, wenn Kohlenhydrate als Substrat in genügender Menge zur Verfügung stehen (vgl. insbes. KÖNIG 1971). Die Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Zuckerkonsum und Karies unterstützen die Annahme, daß die extrem hohen Kariesraten, wie sie in den industrialisierten Ländern vorgefunden werden, insbesondere und hauptsächlich auf den frequenten Konsum von Einfachzuckern zurückzuführen sind (KÖNIG 1971, SAUERWEIN 1974).

Die Ernährungsgewohnheiten spielen dagegen keine so direkte Rolle in der Ätiologie der Parodontalerkrankungen, die aber wohl durch eine Anzahl Produkte aus der Plaque verursacht werden: Die Entzündung der Gingiva wird verursacht durch eine pathologische entzündliche Reaktion auf die Plaque (RATEITSCHAK et al. 1978) und macht die Mundhöhle für die Ansiedlung der spezifischen Mikroorganismen, welche für das Entstehen der Parodontopathien verantwortlich sind, empfänglich (MÜHLEMANN

1970). Der Ansammlung der Mikroorganismen folgt die Destruktion des Zahnhalteapparates und schließlich Zahnverlust (LÖE et al. 1965, THEILADE et al. 1966, SCHROEDER 1969, LÖE und SCHIÖTT 1970, JENSEN 1972). Außer der mikrobiell induzierten Reaktion des Gastgeberorganismus produzieren die Mikroorganismen ebenfalls Toxine, die mit Sicherheit einen Einfluß auf das Ausmaß dieser entzündlichen Reaktionen ausüben (vgl. RIETHE 1974).
Bei älteren Personen ist eine entzündliche Reaktion der Gingiva als Überreaktion des lokalen Abwehrmechanismus zu verzeichnen, womit der betreffende (ältere) Organismus einen Ausgleich für ein weniger effektives immunologisches Abwehrsystem zu schaffen versucht (MÜHLEMANN et al. 1975).
Es besteht eine deutlich nachgewiesene positive Korrelation zwischen dem quantitativen und qualitativen Charakter ("jung" oder "alt") der angesammelten Plaque und dem Ausmaß und der Intensität der Parodontalerkrankungen (LÖE et al. 1965, AXELSSON und LINDHE 1978).

2.2. Therapeutische Maßnahmen (Plaquereduktion und - entfernung)

Es müßte aus dem Vorangegangenen deutlich geworden sein, daß - ohne Rücksichtnahme auf die relative Bedeutung der unterschiedlichen Mikroorganismen in der Pathogenese der Parodontalerkrankungen - die regelmäßige Entfernung der natürlich vorhandenen Mikroflora den Erfolg bei der Bekämpfung von Entstehung und Fortschreiten der Parodontalerkrankungen maßgeblich beeinflußt.

Die positive Beeinflussung der oralen Mikroflora bei milden Formen einer Parodontalerkrankung führt also dazu, daß das betroffene Gewebe wieder gesundet. Beim Vorliegen weiterer fortgeschrittenen Weichteilläsionen

jedoch könnte eine Beeinflussung der oralen Mikroorganismen gewisse Schwierigkeiten mit sich bringen. Obwohl die chirurgische Entfernung solcher Defekte die mechanische Entfernung der mikrobiellen Ablagerungen begünstigt, führen solche chirurgischen Eingriffe bei Ausbleiben einer adäquaten Mundhygiene mit Sicherheit zu einer beschleunigten Destruktion des Zahnhalteapparates.

Abweichungen in der natürlichen Zusammensetzung der oralen Mikroflora, möglicherweise hervorgerufen durch eine langzeitige falsche Anwendung von Mitteln zur Beeinflussung der mikrobiellen Flora, können interferieren mit den Bemühungen, die Erkrankung zu beseitigen und sogar deren erneutes Auftreten stimulieren. Weil Mikroorganismen unmittelbar mit dem Gastgeberorganismus in bestimmter Weise reagieren, können gewisse (Neben-)Faktoren das Resultat dieses Eingriffes beeinflussen. Es konnte nachgewiesen werden, daß Störungen in der Okklusion eine derartige Rolle spielen können. So wurde festgestellt, daß im Falle einer schon vorhandenen Parodontitis das Okklusaltrauma zu einem beschleunigten Alveolar-Knochenverlust, sowie dem des Halteapparates (Attachment) führte und das Ausmaß der Zahnbeweglichkeit zunahm. Bei Patienten ohne entzündliche Parodontalerkrankungen jedoch schien das Okklusaltrauma nicht zu einem irreversiblen Verlust des Attachments zu führen; mit der Einschränkung jedoch, daß zwar keine progressive Zunahme der Zahnbeweglichkeit erfolgte, diese allerdings in geringem Maße bereits vorhanden war (vgl. MÜHLEMANN 1970).

Andere Faktoren sind verknüpft mit ganz bestimmten Formen der Parodontalerkrankungen, z.B. emotioneller Streß in Zusammenhang mit akuter nekrotisierender ulzerativer Gingivitis und Hydantoin-Therapie mit Gingivahyperplasie. Umstände wie Schwangerschaft und Diabetes mellitus können ebenfalls das Fortschreiten der Erkrankung in einer mehr oder weniger klaren Form beeinflussen. Es ist zur Zeit nicht deutlich, ob diese und andere Fakto-

ren auf die Mikroflora, den Gastgeberorganismus oder gar beide einwirken (RATEITSCHAK et al. 1978).

Aus den aktuellsten wissenschaftlichen Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß die Anwesenheit von Mikroorganismen und ihre Reaktion mit dem Gastgeberorganismus die wichtigsten Determinanten für Enstehung, Fortschreiten und Ausmaß der Parodontalerkrankungen darstellen.
Trotz der erheblichen Anstrengungen war es bisher jedoch nicht möglich, die beiden wichtigsten Zahnerkrankungen, Karies und Parodontopathien unter Kontrolle zu bringen. Chirurgisch-restaurative Maßnahmen von höchster Qualität werden daher in absehbarer Zeit unentbehrlich sein. Sie können jedoch auch bei perfekter Technik nicht anders als rein symptomatisch sein und total die wirklichen Ursachen dieser Krankheiten verfehlen (LANGE 1977, RATEITSCHACK et al. 1978). Jeder Einsatz muß sich daher auf kombinierte Maßnahmen gezielt kausale Therapien in Verbindung mit restaurativen Behandlungsmaßnahmen höchster Qualität konzentrieren.

Die natürliche Selbstreinigung des Gebisses mit Hilfe des Speichels und seiner Verdauungsenzyme (EGGERS-LURA 1954) und mit Hilfe der Wangen-, Zungen- und Lippenmuskulatur ist bei unserer Ernährungsweise mit ihrer friktionsarmen und zuckerreichen Kost unzureichend. Schon 1965 weist GÜLZOW an Basler Schulkindern die enge Beziehung zwischen Karies und Parodontopathien einerseits und Mundhygiene andererseits nach. Es bedarf also einer aktiven mechanischen Zahnpflege, um Zähne und Zahnfleisch gesund und funktionsfähig zu erhalten (RIETHE 1976a+b): Diesbezügliche Beratung und Motivation muß das wesentliche Ziel aller zahnärztlichen Bemühungen sein und bleiben.
Die Wirksamkeit der regelmäßigen und systematischen Anwendung einer Zahnbürste ist unumstritten (RIETHE 1980). Neben der Zahnbürste werden heute als unterstüt-

zende und ergänzende Hilfsmittel, besonders für das schon vorgeschädigte Gebiß (Stellungsanomalien, Parodontalschäden oder unzureichende konservierende und prothetische Rekonstruktionen), Zahnstocher, Zahnseide, Interdentalstimulatoren und Mundduschen angeboten (RIETHE 1974, SCHLEGEL 1977, GÜLZOW 1978).

Da die effiziente Behandlung von Karies und Parodontopathien eine perfekte Mundhygiene zur Reduktion der Plaque, sowohl während als auch nach der Periode der aktiven Behandlung erfordert, und der Patient andererseits während der Behandlungsphase meist nur über begrenzte Möglichkeiten zur effizienten mechanischen Zahnreinigung verfügt, könnte die Erweiterung der Mundhygiene durch Mittel zur chemotherpeutischen Plaquereduktion den Durchschlag für eine erfolgreiche Behandlung parodontaler Erkrankungen bewirken. Die Entwicklung chemotherapeutischer Substanzen zur Plaquereduktion kommt daher gleiche Bedeutung für mögliche Behandlungserfolge bei Karies, Gingivitiden und Parodontopathien zu.

2.3. Zahnpasten

Gemäß dem Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz sind Zahnpflegemittel kosmetische Mittel, welche der Kosmetik-Verordnung (BGBl.I 1977) entsprechen müssen, d.h. u.a., die Inhaltsstoffe dürfen bei bestimmungsgemäßem und vorherzusehendem Gebrauch nicht gesundheitsschädigend wirken. Werden kosmetische Mittel zur Linderung oder Beseitigung von Krankheiten herangezogen, dürfen sie nicht mehr als solche bezeichnet werden, sondern gelten dann als Arzneimittel.

Dennoch darf neben dem kosmetischen Aspekt, dem in der Werbung mit dem Versprechen von "weißen Zähnen" und "frischem Atem" Rechnung getragen wird, die prophylak-

tische Funktion nicht ganz in den Hintergrund treten (RIETHE 1976a+b).

GÜLZOW und BUSSE (1970) zeigten, daß durch Zahnpasten die zu einer totalen Belagsentfernung benötigte Zeit um ein Drittel verkürzt werden kann. Andere Autoren beobachteten eine 20-40%-ige Zeitverkürzung gegenüber Putzen mit Wasser, jedoch muß auch mit Paste die Putzzeit 2-4 Minuten betragen, um die Beläge rückstandlos zu beseitigen (BEYELER und MOSER 1960). BARNARIUS (1967) weist ebenfalls darauf hin, daß auch mit Pasten eine völlige Belagsbeseitigung erst nach 2 Minuten eintritt. Er sieht den größten Vorteil der Paste in ihrer geschmacksverbessernden Wirkung mit der daraus resultierenden günstigen Motivierung des Patienen. Weiterhin weist RIETHE (1965, vgl. auch RIETHE 1980) auf spezifische, therapeutische, parodontalprophylaktische Zahnpasten hin, die dank spezieller Wirkstoffe, "in diskreter Weise" (LANGE et al.1975a+b, LANGE 1977), Zahn- und Munderkrankungen vorbeugen sollen.

Bei den Zahnpasten handelt es sich um Zubereitungen (Formulierungen) aus pulverförmigen kristallinen oder amorphen Putzkörpern und flüssigen Bestandteilen, die durch geeignete Mischungsverhältnisse in eine pastenförmige Konsistenz gebracht werden. Sie dienen in Verbindung mit der Zahnbürste zur Reinigung der zugänglichen Zahnoberflächen.

Die gebräuchlichen Pasten setzen sich aus Putzkörpern, Feuchthaltemitteln, Bindemitteln, Konservierungsmitteln, Aromen, Wirkstoffen und ober- bzw. grenzflächenaktiven Stoffen (GERSHON und PADER 1971, RIETHE 1980) als Ingredienzien zusammen.

Eine mehr oder weniger große antimikrobielle Aktivität weisen davon auf:

2.3.1. Konservierungsmittel

Konservierungsmittel gewährleisten eine mikrobielle Reinheit der Paste, indem sie etwaige, während der Herstellung in die Paste gelangte Mikroorganismen abtöten und für Keimfreiheit sorgen. Bevorzugt verwendet werden (bis zu 1%) die p-Hydroxybenzoesäureester oder deren Gemische, wie Methyl-, Ethyl- oder Propylester, sowie Na-Benzoat (RIETHE 1980).

2.3.2. Aromastoffe

Aromastoffe, Pfefferminzöl, Anisöl, Nelkenöl, Eukalyptusöl), usw., üben neben ihrer Eigenschaft als Geschmackskorrigenzien auch einen mehr oder weniger starken Einfluß auf die Mundflora aus. Sie werden überwiegend in Konzentrationen von 0,5% - 1% allein oder als Gemisch verwendet (KIRCHGÄSSNER 1973).
Zur Geschmacksabrundung werden darüber hinaus Süßstoffe, wie Saccharin, Cyclamate oder deren Gemische, verwandt (RIETHE 1980).

2.3.3. Wirkstoffe

2.3.3.1. Fluoride

Die Effektivität der fluoridhaltigen Zahnpasten ist abhängig von der biologischen Verfügbarkeit der Fluoridionen, auch nach längerer Lagerzeit, d.h die Ionen dürfen nicht durch andere Pastenbestandteile adsorbiert oder inaktiviert werden. Obwohl der Gesetzgeber eine maximale Konzentration von 0,15% ionogenem Fluor zuläßt, fanden NEUMANN und GRÖZINGER (1979) Anfangswerte in Pasten von nur 0,1% bzw. 0,096%.
Diese Werte gewinnen an Bedeutung, da die Fluoride nicht nur dank der Herabsetzung der Löslichkeit der Fluorapatitkristalle des Schmelzes gegenüber (an)organische Säuren zu einer Kariesreduktion führen, sondern

auch eine direkte antibakterielle Wirkung besitzen (LÖSCHE et al. 1973 und 1975; HOFFMANN et al. 1977, BROWN und KÖNIG 1977).

2.3.3.2. Enzyme

In den vergangenen dreißig Jahren wurde in zahlreichen in vitro und in vivo Studien versucht, über eine Enzymapplikation eine plaquereduzierende Wirkung zu erzielen. Trotz vieler Bemühungen (Mucinase: STEWART 1952; ALEECE und FORSCHER 1954; Pankreasenzyme: ENNEVER und STURZENBERGER 1961; Multienzyme: MOLLE 1967; Dextranase: CALDWELL et al.1971; LOBENE 1971; KEYES et al. 1971), hat die Aufbereitung von Zahnpasten mit Enzymen sich bisher nicht durchsetzen können.

PARSONS (1974) faßte die Gründe der begrenzten klinischen Wirksamkeit folgendermaßen zusammen:

(a) Ein ungenügend langer direkter Kontakt des relativ langsam reagierenden Enzyms mit dem Zahn.
(b) Eine große individuelle Bandbreite der Plaquezusammensetzung und somit eine individuell stark variierende Wirksamkeit einzelner Substanzen.
(c) Eine Veränderung der Plaquezusammensetzung während einer Enzymbehandlung zu ungunsten der angewendeteten Substanz.

Neuerdings wurde allerdings über die erfolgreiche Zugabe von Glucoseoxydase in Verbindung mit Amyloglucosidase in Zahnpasten berichtet: Die in der Mundhöhle vorhandenen Polysaccharide werden dazu benutzt, das Zwischenprodukt Glucose (durch Amyloglucosidase) und schließlich Wasserstoffsuperoxid (und Gluconsäure) in mikrobiologisch kleinen Mengen zu bilden. Dadurch kann der natürliche Abwehrmechanismus des Speichel-Lactoperoxidase-Systems, von der Überaktivität der oralen Mikroflora wirkungslos gemacht, reaktiviert und so Kariesentstehung verhindert werden (ROTGANS 1978, 1979,

1981). Der Wirkungsmechanismus des Enzyms Glucoseoxydase beruht auf der Oxidierung von Glucose zu Gluconsäure, wobei molekularer Sauerstoff zu Wasserstoffsuperoxid reduziert wird. Dieses Wasserstoffsuperoxid bildet zusammen mit Lactoperoxidase und Thiocyanid aus dem Speichel einen Hemmstoff (Hypothiocyanit), der auf die kariogene orale Mikroflora - durch Blockierung des Zellwandtransportes einfacher Kohlenhydrate - bakteriostatisch wirksam ist (ROTGANS 1981).
Diese Art der enzymatischen Reaktivierung des Speichel-Lactoperoxidasesystems ist darum so interessant, weil Glucoseoxidase schon seit Jahrzehnten in der Lebensmittelindustrie Verwendung findet, ohne daß irgendwelche Nebenwirkungen bekannt geworden wären (ROTHER 1963, SCHARA und TSOUMANIS 1963, REED 1966, SCOTT und CRAIG 1967, NÖSEL 1969).

2.3.3.3. Antibiotika

Auch zahlreiche Antibiotika, deren antibakterielle Wirksamkeit aus der Allgemeinmedizin hinreichend bekannt ist, wurden hinsichtlich ihrer speziellen Wirkung auf die orale Mikroflora untersucht.

Das ideale Antibiotikum (JORDAN 1973):
(a) müßte ein begrenztes, direkt auf plaquebildende Mikroorganismen abgestimmtes Wirkungsspektrum besitzen,
(b) dürfte keine allgemeine Anwendung bei systemischen Erkrankungen finden,
(c) dürfte weder toxisch noch allergisierend sein und
(d) müßte sich in seiner aktiven Phase in den Schleimhäuten über einen längeren Zeitraum speichern lassen.

Studien mit Spiramycin (GENDRON 1961, HARVEY 1961, LANG und FAZEKAS 1963, WINER et al. 1966, GALL 1970, YANKELL

et al. 1971, LEUNG et al. 1972, YANKELL et al. 1974), mit Vancomycin(-HCl) (JORDAN und DE PAOLA 1974, DE PAOLA et al. 1974,1977), mit Kanamycin (LÖSCHE et al. 1973b), mit Tetracyclin (LÖE et al. 1967) und mit Penicillin (LITTLETON 1964, HANDELMANN 1966, GENCO et al. 1978, REYNOLDS et al. 1978, HAFFAJEE et al.1978) ließen positive Tendenzen erkennen.
Im Gegensatz dazu stehen viele Arbeiten über Spiramycin (ROZANIS et al. 1979, JOHNSON et al. 1979),sowie über Vancomycin(-HCl) (LÖE et al. 1967, JENSEN et al. 1968, VOLPE et al. 1969, KASLICH et al. 1973), die keinen definitiven Wirkungsnachweis dokumentieren konnten. PARSONS (1974) befürwortete deshalb zwar die lokale Antibiotikaanwendung zur kurzzeitigen Plaquehemmung - z.B. postoperativ oder bei einer akuten, nekrotisierenden, ulzerierenden Gingivitis - lehnt sie jedoch wegen möglicher Resistenzbildung, allergischen Reaktionen, Störungen des oralen ökologischen Gleichgewichtes (z.B. "Mundfäule" durch Candida albicans) und allgemeinen Nebenwirkungen (z.B. Diarrhoe, Nausea) als Prophylaxemittel ab.

2.3.3.4. Oberflächenaktive Substanzen

Ober- bzw. grenzflächenaktive Substanzen (=OAS; Netzmittel, Tenside, Detergentien) verstärken die Wirkung der Putzkörper durch ihre benetzenden, ablösenden und abhebenden Eigenschaften (RIETHE 1980).
Chemisch gesehen handelt es sich um amphiphile Stoffe mit kovalent gebundenen lipophilen und hydrophilen Reaktionsstellen. Wenn diese Substanzen sich in Lösung befinden, verteilen sie sich durch ihre charakteristische Struktur sehr schnell über die Oberfläche, einschließlich die der Mikroorganismen, wobei der lipophile Molekülanteil von der polaren Flüssigkeitsoberfläche wegzeigt und die hydrophile Gruppe auf die Lösung ausgerichtet ist.
Die OAS werden nach dem Ionisationszustand der hydro-

philen Reaktionsstellen unterteilt in anionaktive, kationaktive, nicht-ionogene und amphotere Verbindungen. Die Voraussetzung für ihre Wirkung stellt die Art der hydrophilen Gruppe dar und das von dieser abhängige Verhalten der Verbindung in wäßriger Lösung (LAUX 1960). ALBERT (1942) vermutete, daß der Wirkungsmechanismus der kationischen OAS auf die Bildung schwach ionisierter Reaktionsprodukte mit den Säuregruppen der Mikroorganismen beruht, wodurch z.B. die Glykolyse gehemmt wird (MILLER et al. 1939, 1940).
Viele kationische Detergentien sind weniger wirksam gegen gramnegative als gegen grampositive Mikroorganismen (BAKER et al. 1941a+b).
Demnach wurde beobachtet, daß die bakterizide Aktivität zunimmt, wenn die Anwendung von Substituenten, welche eine Zunahme der Ladungsdichte des Kations verursachen, erfolgt (CELLA et al. 1952).

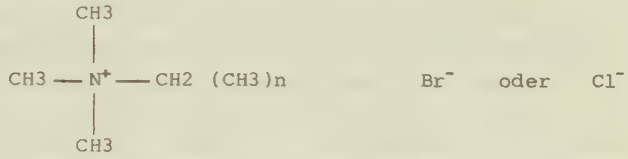
Bisher fanden bevorzugt Anwendung: Natriumlaurylsulfat, Natriumsulforicinoleat, Natriumricinoleat, medizinische Seifen u.a., wobei die Schleimhautverträglichkeit höchstens bis zu einer Konzentration von 7% gewährleistet ist (vgl. auch RIETHE 1980).
Daß sich Plaque und oberflächliche Verfärbungen der Zähne am besten durch eine Kombination von Putzkörpern mit ihrer mechanischen Scheuerwirkung und durch Detergentien mit ihrer Netzwirkung entfernen lassen, konnte durch viele Arbeiten belegt werden (VAN BETTERAY und RIETHE 1973, MÜHLEMANN 1974a, 1978, RIETHE 1965, 1966, 1967, 1968, 1969a, 1970, 1974 ,1976 ,1977, ROIGK 1961).

2.3.3.4.1. Quarternäre Ammoniumverbindungen und abgeleitete Formen

Die 'Quats' sind Verbindungen mit basischen hydrophilen Gruppen, d.h. der grenzflächenaktive Teil des Moleküls bildet in wäßriger Lösung ein Kation und sind somit kationaktiv (BAKER 1978). Jedoch sind die Quats nicht

nur oberflächenaktiv im Sinne einer Herabsetzung der Oberflächenspannung und Emulgierung, sondern zahlreiche Salze, vor allem Bromide und Chloride sind wirksame und relativ wenig agressive Antiseptika (BAKER 1941a+b).

Bei der chemisch am einfachsten aufgebauten Gruppe der Quats sind drei Valenzen des N-Ions mit Methylgruppen besetzt, die vierte mit einer Alkylkette.



Mit der Kettenlänge wächst zwar die Lipophilie und damit die antibakterielle Wirksamkeit, aber auch die Bildung von Mizellen.
Daher ergibt sich eine Optimallänge der Molekülkette, bei deren Verlängerung die Löslichkeit und (bakteriostatische bzw. bakterizide) Aktivität schnell abnimmt. Diese optimale Kettenlänge variiert bei den unterschiedlichen Mikroorganismen (CELLA et al. 1952), wobei sich Cetyltrimethylammoniumbromid (mit einer Alkylgruppe aus 16 Kohlenstoffatomen) als maximal aktives OAS für viele Organismen herausstellte (SHELTON et al. 1946a, 1946b, CELLA et al. 1952).
Die gängigsten Produkte weisen eine Mischung von Alkylketten mit 12, 14 oder 16 C-Atomen auf (Cetrimid(R), Cetab(R), Cetavlon(R): Cetyltrimethylammoniumbromid bzw. -chlorid; vgl. CELLA et al. 1952).
Wird beispielsweise eine Methylgruppe durch eine Benzylgruppe substituiert und die Alkylkette liegt zwischen 8 und 18 C-Atomen, entstehen Benzalkoniumchloride wie sie z.B. in Zephiran(R) oder Roccal(R) Verwendung finden.
Eine weitere Variante wird bewirkt durch den Einschluß des N-Ions in ein Ringsystem, wie es bei den N-Alkyl-

Pyridinen vorliegt: es entsteht z.B. das Cetylpyridiniumchlorid (Cepacol(R): BAKER 1978, SHELTON et al. 1946a+b, QUISNO und FOTOR 1946).

Ergebnisse aus den jeweiligen in vitro Versuchen führten TURESKY et al. (1972) zu der Annahme, daß alle wirksamen Plaquehemmstoffe, wie Chlorhexidin, Dodexylamin, Zephiranchlorid und (Chlormethyl-)Victamin C, und zwar in der Mitte ihres Moleküls, ein N-Atom aufweisen. SWING und CRAWDFORD (1971) verglichen in einer in-vitro Versuchsanordnung Chlorhexidin, N-Benzalkoniumchlorid und Detergentien. Benzalkoniumchlorid entsprach in seiner Wirksamkeit fast dem Chlorhexidin. In vitro Versuche zur Plaquehemmung (GJERMO et al. 1974) durch Benzalkonium-Chlorid zeigten eindeutige Erfolge. Bei der klinischen Erprobung traten jedoch schmerzhafte Schleimhautläsionen auf.

STURZENBERGER und LEONARD (1969), DE LA ROSA und STURZENBERGER (1976), sowie BARNES et al. (1976) konnten mit einer Kombination von Cetylpyridiniumchlorid und Domiphenbromid klinisch eine Plaque- und Ginvititis-Reduktion erzielen, während Cetylpyridinium allein nur eine Plaquehemmung bewirkte (CIANCIO et al.1975, BARNES et al. 1976). COMPTON und BEAGRIE (1975) gelang mit Benzethonium-Chlorid zwar gleichfalls eine Plaque- nicht aber eine Gingivitisreduktion. Als Nebenwirkung trat in den meisten Fällen eine ästhetisch bedenkliche Braunverfärbung der Zunge und Zahnfleischsäume auf.

PARSONS kommt 1974 zu dem Schluß, daß die in vitro Erfolge nicht mit den in vivo-Ergebnissen korrelieren und weitere Untersuchungen notwendig sind.

Die ständige Weiterentwicklung von Qualität und Wirksamkeit dieser Wirkstoffgruppe während der letzten zehn Jahre war für uns Anlaß, mit einer neueren Zusammensetzung oberflächenaktiver Substanzen die plaquehem-

mende Wirkung tierexperimentell und klinisch zu prüfen.

3. MATERIAL UND METHODE

Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, daß die toxikologischen und pharmakologischen Eigenschaften der Testsubstanz (C31G) unbedenklich sind (AHLGREN 1980, KOJO 1980, MICHAELS 1978, 1980).
Deshalb wurde die C31G-haltige Zahnpaste zur tierexperimentellen und klinischen Überprüfung des kariesreduzierenden und gingivotropen Einflusses eingesetzt. C31G ist ein Amin-Gemisch (MICHAELS 1978, KemaNobel Consumer Goods AB/Stockholm), das bei diesen Untersuchungen einen 13%-igen Tensideanteil enthielt.

3.1 Chemotherapeutische Bestandteile der Zahnpaste:

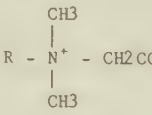
(a) C31G:
Die chemotherapeutischen Bestandteile der Zahnpaste sind abgeleitet von antimikrobiellen Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit (Technical Products Report 1967). Insbesondere orientiert sich die Formulierung an antimikrobiellen Substanzen mit niedriger Toxizität und breitem Wirkungsspektrum, verursacht durch diverse OAS, deren Wirkung in jüngster Vergangenheit eindeutig nachgewiesen werden konnte (MICHAELS 1978). Insbesondere ist dieses Gemisch wirksam gegen grampositive und gramnegative Mikroorganismen.

C31G ist aufgebaut aus:
(a) einem Alkyl-N-Betain (0,1-40 Gewichtsanteile);
(b) einem Alkyl-N,N-Dimethylaminoxid, einem Alkylamido-taminoxid oder einem Acyl-N,N-Dihydroxyethylaminoxyd (0,1-40 Gewichtsanteile) und
(c) einer protonierenden Substanz, wie Salzsäure, Essigsäure oder Zitronensäure in ausreichender Menge, um den pH-Wert der Gesamtkomposition in den gewünschten Bereich zu bringen und zu halten (pH= 5,5-7,0).

Die Zusammensetzung dieses Gemisches resultiert aus innovationsorientierten Untersuchungen über lokal anwendbare Germizide zur Beseitigung von Körpergeruch, da die Toxizität bisher bekannter keimtötender Mittel (insbes. der von Hexachlorophen abgeleiteten) als ernstzunehmende Einschränkung einer praktischen Anwendung entgegenstand. Die Entwicklung einer "sicheren" (nicht gesundheitsschädigenden, schleimhautverträglichen) und effektiven antimikrobiellen Komposition von niedriger Toxizität wurde deshalb angestrebt, gefunden und geprüft.
Die hier tierexperimentell und klinisch erprobte Zusammensetzung erfüllt (nach den gesetzlich geforderten toxikologischen

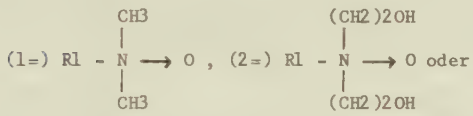
und pharmakologischen Vorprüfungen) diese Ansprüche und ist darüberhinaus durch ihren Breitbandcharakter nachgewiesen effektiv gegen mehrere infektionserzeugende Mikroorganismen (AHLGREN 1980, KOJO 1980, MICHAELS 1978, 1980).

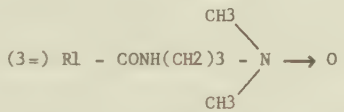
Das darin enthaltene Alkyl-N-Betain ist als OAS zumeist als nicht ionisiertes Zwitter-Ion vorhanden:



wobei R eine Alkyl-Gruppe mit 10-18 Kohlenstoffatomen darstellt. Beispielhaft hierfür ist z.B. Coco-N-Betain, Cetyl-N-Betain, Stearyl-N-Betain, Isostearyl-N-Betain oder Oleyl-N-Betain, oder Gemische dieser Substanzen.

Die zweite Komponente, nämlich (1) Alkyl-N,N-Dimethylaminoxid, (2) Alkyl-N,N-DihydroxyEthylaminoxid oder (3) Acylamido-t-aminoxid weist folgende Struktur auf:





wobei Rl in jeder Substanz ein höherwertiges Alkyl mit 10-18 Kohlenstoffatomen repräsentiert, z.B. ein Radikal, wie Decyl und Undecyl, Lauryl, Tridecyl, Myristyl, Cetyl, Stearyl, Isostearyl, Oleyl oder Gemische dieser Substanzen. Exemplarisch für die genannten Aminoxide sind: Decyl-N,N-Dimethylaminoxid, Lauryl-N,N-Dimethylaminoxid, Stearyl-N,N-Dimethylaminoxid, Oleyl-N,N-Dimethylaminoxid, Cocoamido-Trimethyl-N,N-Dimethylaminoxid, Stearyl-N,N-Dimethylaminoxid, Decyl-N,N-Dihydroxyethylaminoxiyd, Lauryl-N,N-Dihydroxyethylaminoxid, Coco-N,N-Dihydroxyethylaminoxid, Stearyl-N,N-Dihydroxyethylaminoxid, Oleyl-N,N-Dihydroxyethylaminoxid und Gemische dieser Substanzen.

Um die erwünschte antimikrobielle Wirkung dieser Substanzen zu optimieren, ist es wesentlich, daß eine protonierende Substanz zur Gesamtformulierung hinzugefügt wird, um den erforderlichen pH zu erreichen. Dafür kommt jede brauchbare organische oder anorganische Säure, wie Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Nikotinsäure usw. in Betracht.
Dieser Formulierungsanteil gestaltet die Zusammensetzung der Zahnpaste besonders schwierig, da das Optimum des einzustel-

lenden pH-Wertes zwischen 4,7 und 5,2 liegen muß.
Ein pH-Wert unter 4 wirkt besonders aggressiv auf die Schleimhäute, bzw. herb, sauer und beißend im Geschmack, wodurch die Zahnpaste an "Sicherheit" verlieren würde. Auch nimmt dann die Aktivität gegen grampositive (kohlenhydratfermentierenden) Bakterien gravierend ab. Im Bereich pH 5,5-7,0 ist die antimikrobielle Wirkung ebenfalls zunehmend verringert, vor allem gegen gramnegative Organismen, welche jedoch durch ihren proteinmetabolisierenden Charakter (McNAMARA et al. 1972, SHIOTA und KUNKEL 1958) von viel geringerer Bedeutung sind. Gramnegative Mikroorganismen werden bei einem pH-Wert unter 6,5 grundsätzlich gravierend in ihrem Metabolismus gehemmt (SHIOTA und KUNKEL 1958, JENKINS 1966, McNAMARA et al. 1972). Mit einem pH über 7,0 ist die Formulierung total unwirksam.

Als Lösungsmittel kommt ein polar inertes Material, wie Wasser oder niedrig molekulare aliphatische Monohydroxy-Alkohole in Betracht. Wasser ist vorzuziehen, wobei dann aber doch geringe Anteile niedermolekularer Alkylalkohole, wie Ethanol oder Propanol zur Erleichterung der Konsistenzbestimmung hinzugefügt werden müssen. Erst danach soll der pH-Wert (mit einem Optimum von 5,5-7,9) eingestellt werden. Diese Formulierung kann dadurch sowohl als Mundspülflüssigkeit, als Mundspray oder als Zahnpaste Verwendung finden.

Der Vorteil dieser Formulierung ist in der extrem niedrigen Toxizität zu sehen (z.B LD-50 bei Swiss-Webster Mäusen nach oraler Verabreichung = 15g/kg Köpergewicht). Andere toxikologische Untersuchungen bestätigen die Feststellung, daß die Formulierung nicht als toxisch zu betrachten ist.

Sie ist gegen ein breites Spektrum von Bakterien, Fungi und Protozoa effektiv wirksam: z.B. gegen Staphylococcus aureus, Streptococcus epidermis, Proteus vulgarus, Escherischia coli, Bacillus subtilus, Streptococcus pyogenes, Salmonella typhimirium, Pseudomona aerriginosa, Klebsiela pneumoniae und Shigella flexniri (MICHAELS 1978), Actinomyces viscosis, Actinomyces naeslundii und Streptococcus mutans (BAKER et al. 1978), Streptococcus salivarius (u.a. Stamm ATCC 13419: KOJO 1980), ebenso gegen Fungi, wie Candida albicans, Trichophyton mentagrophytes und Saccharomyces cerevisiae.
Typische Protozoa Spezies, wie Trychomonas vaginalis und Entamaeba histolytica, erfahren ebenfalls eine merkliche Störung ihrer metabolischen Aktivität (MICHAELS 1978).

(b) MFP:
Natriummonofluorphosphat (MFP: Na2(PO3)F) reagiert unter Pastenbedingungen nicht mit Kalziumkarbonat, wohl aber als Fluorphosphation (PO3F)2- mit dem Apatit unter Austausch von Phosphationen (HPO4)2- (vgl. auch RIETHE et al. 1980). Auch hydrolysiert MFP in der Plaque zu Phosphat und antienzymatisch wirksamen Fluorionen (MÜHLEMANN 1978).
MFP wurde im Tierexperiment eingesetzt, um (neben einer vergleichenden Wirkung: C31G - MFP), auch die erwartete additive karieshemmende Wirkung nachweisen zu können.

3.2. Tierexperimenteller Versuch:

(a) Versuchsanordnung:
96 Osborne-Mendel Ratten wurden - nach Bestimmung ihres Körpergewichtes -, im Alter von 21 Tagen, so über 4 experimentelle und 2 Kontrollgruppen verteilt, daß jeder Wurf in jeder Gruppe mit einem Tier vertreten war. Jede Gruppe, die Negativ-Kontrollgruppe ausgenommen, wurde mit Zahnpaste aus neutralen, nur kodierten Tuben behandelt. Die Kodierung und Zusammensetzung zeigt Tabelle I.

(b) Applikation:
Die Unterkiefermolaren wurden während der 3-wöchigen Versuchsdauer, 3 x wöchentlich, in Anlehnung an die Technik von WASSERMANN (1970), 10-15 Sek mit den Zahnpasten gebürstet. Vor Gebrauch wurden jeweils die ersten 2 cm aus der Tube verworfen, um sicherzustellen, daß Austrocknung keinen Einfluß auf die Konzentration der aktiven Bestandteilen haben kann.

(c) Diät:
Während der gesamten Versuchsdauer wurde allen Gruppen die kariogene Diät Stephan 580 (66% Saccharose, 32% fettfreies Trockenmilchpulver und 2% Trockenleber) und Trinkwasser ad libitum, ausgenommen während der 2 Stunden nach dem Putzen, verabreicht.

(d) Histologie:
Die Tiere wurden am 21. Tag der Untersuchung - nach Bestimmung ihres Lebendgewichtes - geopfert. Mit einer Zahnschleif- und Trennmaschine (ZAT-75: Hofer Apparatebau für die tierexperimentelle Forschung, Aathal/Schweiz) wurden von jeder Unterkieferhälfte Serienschliffe angefertigt. Diese Schliffpräparate, 90-100 µm dick, wurden mit Schiff's Reagenz nach der Methode von GRAUMANN (1952) gefärbt, auf einem Objektträger aufgereiht und unter einem Lupenmikroskop näher untersucht. Gesundes Dentin und gesunder Schmelz werden bei diesem Verfahren nicht angefärbt; eine kariöse Läsion, sowie unvollständig kalzifizierter Schmelz färbt sich dagegen intensiv rot. Von dem 1. und 2. Molaren jeder Unterkieferhälfte wurden jeweils 3 bzw. 2 Fissuren untersucht.

(e) Auswertung:
Die Kariesauswertung erfolgte mit einem Stereolupenmikroskop bei 20-40-facher Vergrößerung und direkter Beleuchtung. Die Schwere der diagnostizierten kariösen Läsionen wurde nach KÖNIG et al. (1958) in vier Gradierungen (A, T, B und C) eingestuft, welche anschließend - zur mathematisch-statistischen Bearbeitung - mit den Werten 1, 2, 3 und 4 für die transversale (= "Schliffbefund"), respektive 1, 3, 6 und 10 für die die longitudinale (= "total Durchlaufen") Interpretation bewertet werden. Diese Methode der Kariesdiagnose und ihrer Quantifizierung resultiert in einem ausreichenden Unterschied zwischen Ausmaß und Fortschreiten der kariösen Läsionen; ausserdem verschafft sie einen guten Einblick in die Unterschiede zwischen den Gruppen und ist allgemein für diese Unter-

suchungen akzeptiert worden (KÖNIG et al. 1958, MARTHALER 1965).

(f) Mathematisch-statistische Bearbeitung:
Die Unterschiede im Kariesbefall zwischen den Gruppen wurden sowohl mittels t-Test nach SACHS (1968) und U-Test nach MANN und WHITNEY (1947), als auch t-Test nach SCHEFFé (1953) mit anschließender Überprüfung der Varianzen auf Homogenität mittels F-Test näher untersucht (SACHS 1968).
Der Vorteil des U-Testes liegt in seiner hohen Empfindlichkeit, sodaß im Zweifelsfalle sein Ergebnis vorzuziehen ist. Im Gegensatz dazu werden die Ergebnisse des t-Testes nach SCHEFFé exakter berechnet, was bei kleinen Unterschieden zwischen den Gruppen bedeutsam werden kann. Diese Überlegungen führten ebenfalls zur Anwendung der Varianzanalyse.

(g) Körpergewichtsprüfung:
Zur Überprüfung der Körpergewichtsveränderungen wurden die Varianzen der Differenzen zwischen den Gewichten zu Beginn und Ende des Versuchszeitraumes auf Homogenität untersucht durch Anwendung des t-Testes nach BROWNLEE (1965).

(h) Soziales Verhalten und Aussehen:
Mittels eines einfachen Protokolls wurde das Verhalten und Aussehen der Versuchstiere registriert.

3.3. Klinischer Versuch:

(a) Versuchsanordnung:
Zur Durchführung des klinischen Teiles des Experimentes wurden 35 Probanden (davon 14 weibliche) - alle Zahnmedizinstudenten des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen - aus dem "Phantomkurs" herangezogen. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 27,5 (± 4,1) Jahre (Altersbereich: 22-41 Jahre).
Im Hinblick auf die noch fehlenden Kenntnisse des Patientenverhaltens und auf die mangelnden praktischen Erfahrungen in der Prävention kann diese Probandengruppe als untrainiert betrachtet, darf aber nur mit anderen Personen aus derselben Altersgruppe verglichen werden.
Die Studenten wurden nach Zufall auf zwei Gruppen zu 17 bzw. 18 Probanden verteilt, die in vier Testperioden mit zwei verschiedenen experimentellen und einer kommerziellen Zahnpaste, nach der vorgeschriebenen Putztechnik ihr Gebiß versorgten.

Der Versuch erstreckte sich über 4 x 2 Wochen (vgl. Tabelle II). Es wurde sichergestellt, daß in die experimentellen Phasen keine Feiertage oder sonstigen vorlesungsfreien Tage fielen, die das erwünschte Putzverhalten sonst ungünstig oder störend hätten beeinflussen können.
Eine Testperiode erstreckte sich über 14 Tage und fing jeweils am Montag an. Vor Beginn des Experimentes wurde am Donnerstag und Freitag der vorangegangenen Woche bei allen Pro-

banden eine gründliche Zahn- und Mundreinigung durchgeführt. Auf diese Weise konnten Plaque und Zahnstein vollständig entfernt werden. Alle Probanden wurden angewiesen, auf übliche Weise mit der zur Verfügung gestellten Zahnbürste (Vademecum(R)/Stockholm) während des anschließenden Wochenendes ihr Gebiß gründlich zu putzen. Zur Kontrolle wurden genügend Färbetabletten (Blendax, Mainz) zur Verfügung gestellt. Am Versuchsbeginn (Montagmorgen) wurde der Erfolg dieser Zahnreinigung bei ausreichender Beleuchtung (Emda-Leuchte "Fantastic"/Ffm) mittels Relevator (Red Cote(R), Butler/Chicago) kontrolliert und mit der patienteneigenen Zahnbürste gegebenenfalls korrigiert, um eine nahezu völlige Plaquefreiheit zu erreichen. Erst dann wurde der Proband zum Experiment zugelassen.
Dies geschah durch Aushändigung der zentral eingekauften kommerziellen Zahnpaste (Elmex(R), Wybert GmbH/Lörrach) und Informationen über das erwünschte Putzverhalten: Individuelle Putztechnik, nur einmal täglich nach dem Frühstück, ausgenommen am letzten Versuchs-(=Befund-)Tag, an dem gar nicht geputzt werden sollte.

(b) Auswertung:
14 Tage später (montags) wurde bei allen Probanden durch ein und denselben Beurteiler (JR) und immer etwa zum gleichen "persönlichen" Zeitpunkt, die vorhandene Plaque nach den "simplified" Indexsystemen von SILNESS-LÖE (1964) und QUIGLEY-HEIN (1962) bestimmt und gleichzeitig die Gesundheit der Gingiva (Sulcus-Blutungsindex nach MÜHLEMANN und SON 1971) beurteilt.
Die gesamte Untersuchung wurde unter Doppelblind-Bedingungen durchgeführt, wobei die Zahnpasten - in neutralen Tuben verpackt und mit Farbe (rot bzw. blau) markiert - entsprechend Tabelle III zusammengesetzt waren.
Der SILNESS-LÖE-Index (SLI) wurde an den Zähnen 14, 16, 24, 36, 44 und 47 bestimmt, der QUIGLEY-HEIN-Index (QHI) bei 17, 25, 27, 35, 37 und 45 und der Sulcus-Blutungs-Index (SBI) bei 15, 17, 26, 34, 36 und 46.
Die Anwendung dieser 3 Index-Systeme erfolgte gezielt zur Beobachtung der Plaqueansammlung, zuerst im Zervikalbereich (SLI), ihrer Ausbreitung über die klinische Krone (QHI) und schließlich ihres Einflusses auf die Gesundheit der Ginvia (SBI). Die Werte dieser 3 sich ergänzenden Indexsysteme erlauben daher eine genaue Beobachtung des Versuchsverlaufes unter den Versuchsbedingungen mit den verringerten Mundhygienemaßnahmen. Nach dieser Befunderhebung wurde der Proband - nach Abgabe des Restes der benutzten Zahnpaste zur Gewichts- bzw. Verbrauchsbestimmung - mit einer anderen Zahnzur nächsten Testperiode zugelasen (vgl. Tab.II).

(c) Mathematisch-statistische Bearbeitung:
Die Durchschnittsindices der Erstbefunde und der Indexdifferenzen der Untergruppen (SLI-approximal=SLIA; SLI-fazial=SLIF; QHI-fazial=QHIF; QHI-oral=QHIO; SBI-fazial=SBIF; SBI-medial=SBIM; SBI-pappillär=SBIP; SBI-oral=SBIO) und Hauptgruppen (SLI-total=SBIT; QHI-total=QHIT; SBI-total=SBIT) wurden miteinander verglichen und die Varianzen auf Homogenität untersucht durch Anwendung:

des t-Testes nach SCHEFFé (1953) für den Vergleich zweier Mittelwerte abhängiger und unabhängiger Stichproben (vgl. auch SACHS 1968) mit anschließender Korrelationsrechnung und Prüfung des Korrelationskoeffizienten (SACHS 1968), oder

des F-Testes, für den Vergleich zweier Varianzen unabhängiger Stichproben (SACHS 1968). Ergab sich eine signifikante Gleichheit der Stichprobenvarianzen, kam nachfolgend der t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben (SACHS 1968), bei Ungleichheit der Aspin-Welch-Test (ASPIN 1949, SACHS 1968) zur Anwendung.

Eine lineare Korrelationsrechnung (SACHS 1968) kam darüberhinaus routinemäßig ebenfalls zur Anwendung.

(d) Gewichts- und Verbrauchsbestimmung der Zahnpasten:
Die Gewichts- und Verbrauchsbestimmung der Zahnpasten erfolgte durch Wiegen von Tube und Inhalt. Nach der mathematichen Bearbeitung dieser Daten, wurden die Differenzen auf Homogenität geprüft und kam der t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger (nach BROWNLEE 1965) bzw. abhängiger Stichproben (nach OSTLE 1963) zur Anwendung.

(e) Subjektive Bewertung der Zahnpasten durch die Probanden:
Mittels eines einfachen Protokolls wurde die subjektive Auswertung der Zahnpasten (Geschmack, Mundfrische, Zahnrauhigkeit, Putzvermögen, Anaesthesiegefühl, Verfärbungen an der Zunge, Schleimhaut und Zähne) durch die Probanden registriert.

4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1. Tierexperimenteller Versuch

Die Einteilung der Ratten in die verschiedenen Testgruppen zeigt Tabelle IV. Die Resultate der histologischen Untersuchung, einschließlich ihrer mathematischen Bearbeitung, sind ebenfalls in der Tabelle IV zusammengefaßt. Die Tabelle V zeigt die Resultate der statistischen Überprüfung dieser Werte im Gruppenvergleich. Die histographische Darstellung der Daten aus den Tabellen IV und V zeigen die Abbildungen 2 und 3.

Beim Vergleich der beiden Kontrollgruppen ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 (positive Kontrolle) und Gruppe 6 (negative Kontrolle). Auffallend bei der Betrachtung der Häufigkeit der Läsionen ist, daß - wie erwartet - bei der negativen Kontrolle die Kariesprogression "ungehemmt" vonstatten gegangen ist. Dagegen ist bei der positiven Kontrolle eine gegewisse zeitliche Verzögerung, mit Sicherheit bedingt durch den Putzvorgang, die Kariesinition gehemmt. Darum ist der Schliffbefund beim Läsionengrad C viel niedriger.
Abbildung 3 macht klar, daß trotz augenscheinlich unterschiedlicher Mittelwerte, die relativ große Standardabweichung der Gruppe 6 (insbesondere die der "longitudinalen" Auswertung, nur noch übertroffen von der Gruppe 3) zu dem vorliegenden statistischen (negativen) Ergebnis geführt hat.

Im Vergleich aller anderen Gruppen mit der positiven Kontrolle weist sich nur Gruppe 5 (1% C3lG) als einzige signifikant unterschiedliche Gruppe aus ($p < 0{,}006$, bzw. $p < 0{,}0000$), wobei eine statistisch gesicherte Kariessenkung von 9,7% ("X") bzw. 7,7% ("L") feststellbar ist.

Nur in der Gruppe 4 gibt es bei der "longitudinalen" Auswertung einen statistisch gesicherten Hinweis für eine Kariessenkung durch Fluorid (MFP) von (nur) 5,5% ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).
Es ist interessant, daß aus dem Gruppenvergleich 5-6 die vorher beschriebene Interpretation bestätigt wird.

Durch ihre unterschiedliche Zusammensetzung unterscheiden sich zwar die Gruppen 1 und 3 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von wenigstens 5% von der Gruppe 5, jedoch nicht von der Gruppe 2, der positiven Kontrolle: Zwar scheinen die mathematisch bearbeiteten Häufigkeitswerte der Läsionsgrade der Gruppe 1 für niedrigen Kariesbefall und - Progression im Vergleich zu Gruppe 2 zu sprechen (auch der Mittelwert ist augenscheinlich am niedrigsten), doch läßt sicht hier Zufall nicht ausschließen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Gruppe 3 ist festzustellen, daß sie sich nicht von den Werten der positiven Kontrolle unterscheiden und nicht statistisch signifikant sind.

Versuchen wir diese Resultate zu interpretieren, dann ist festzustellen, daß die 1% C31G enthaltende Zahnpaste eine statistisch gesicherte Kariesreduktion bewirkte. Obwohl die 2% enthaltende Version eine mehr zufallsbedingte Kariesreduktion verursachte, ist anzunehmen, daß das Konzentrationsoptimum für C31G in einer Versuchszahnpaste über 1% (vermutlich sogar über 2%) liegen wird.

Mit Sicherheit kann davon ausgegangen werden, daß unter kariogenen Versuchsbedingungen die Interaktion Speichel /Plaquemikroorganismen (ROTGANS 1981) sehr stark aus dem Gleichgewicht geraten ist, und gerade die a-selektive Destruktion der Plaqueflora durch C31G, den beobachteten Effekt erbracht hat.

Nicht zu erklären ist das Abschneiden der MFP-haltigen

Zahnpasten (Gruppe 3 und 4), mit jeweils 0,8% MFP. Die Kombination MFP und C31G führt zu einer Verschiebung der Häufigkeitsverteilung der Läsionsgradierungen zugunsten der weniger schweren Läsionen T und B. Insbesondere kommt dies bei der "longitudinalen Auswertung" (mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 8% und (nur) 2,3% Kariesreduktion) zum Ausdruck.

Trotz der statistisch gesicherten Kariesreduktion (bei der "longitudinalen" Auswertung zwischen 5%-7%) bleibt dieses Ergebnis besonders unbefriedigend und steht in völligem Widerspruch zu den Resultaten vergleichbarer Untersuchungen (vgl. u.a. BROWN und KÖNIG 1977). Die gleichzeitige Verabreichnung von Fluorid und C31G C31G resultierte nicht in der vermuteten additiven Kariessenkung.

Der kariessenkende Effekt der Fluoride erfolgt über den Zahnschmelz, weil der Fluorideinbau in den Schmelz den Widerstand des Zahnes gegen bakterielle Säuren erhöht. Die Applikation von C31G wirkt dagegen a-selektiv destruktiv auf die Plaqueflora, wodurch weniger Säure produziert wird.
Fluoride können auch bakteriostatisch und bakterizid auf orale Mikroorganismen wirken, vor allem in schwach saurem Milieu (BROWN und KÖNIG 1977).
Es war anzunehmen, daß in dieser Untersuchung durch Kumulation des Fluorids in der Plaque bei gleichzeitiger Anwendung von C31G die bakteriostatische Wirkung erhöht würde. Deshalb kann - außer einer möglichen Beeinträchtigung der Wirksamkeit von C31G durch Additive aus der Formulierung (z.B. Polyhydroxyalkohole) -, keine Erklärung für die niedrigen Senkungswerte abgegeben werden.

Für alle Gruppen gilt jedoch, daß die relativ große Häufigkeit kariöser Läsionen bei nur dreimal wöchentlichem Putzen auftrat.

4.2. Klinischer Versuch

Die Ergebnisse des klinischen Versuches sind in den Tabellen VI-XV zusammenfassend dargestellt.
Die Tabellen VI-VIII zeigen die jeweiligen Werte der Befunde und der Indexdifferenzen für alle Indices.

Die Tabellen IX-XI zeigen die jeweiligen Erstbefunde (= Basiswerte: vgl. auch Tab. II), sowie deren statistische Überprüfung, insoweit diese Resultate auffallend waren. Bei dem nicht aufgeführten Vergleich der Erstbefunde der jeweiligen Gruppen belief sich die Irrtumswahrscheinlichkeit der statistischen Resultate auf über 10%.
Am auffallendsten ist hier der bei allen drei Index-Systemen jeweils signfikante Unterschied zwischen den Basiswerten der ersten und zweiten experimentellen Phase der zweiten Gruppe ($p < 0,05$).
Die Überprüfung der Erstbefunde vor der eigentlichen Prüfung der Indexdifferenzen der experimentellen Phase ist deshalb wichtig, weil geprüft werden soll, ob die Mundhygiene in den präexperimentellen Phasen einen Einfluß auf den Versuchsverlauf hat, oder ob eine der beiden Zahnpasten eine "Langzeit"-Wirkung (bis in die 2. experimentelle Phase hinein) besitzt.

Die eigentliche Prüfung der klinischen Ergebnisse erfolgt durch den Vergleich der Differenz der Schluß- und Erstbefunde der jeweiligen experimentellen Phasen der beiden Gruppen. Diese Ergebnisse ermöglichen es, sowohl die initielle Ansiedlung der Plaque im Zervikalbreich (SLI), als auch ihre Ausbreitung über die klinische Krone im Verlauf des Versuches (QHI) und den Einfluß der Plaqueansiedlung auf die Gesundheit der Gingiva (SBI) im Rahmen der Versuchsbedingungen zu verfolgen, zu vergleichen und zu überprüfen.
Die kombinierte Prüfung dieser Ergebnisse und die Prü-

fung der Erstbefunde wird schließlich eine endgültige Beurteilung bezüglich der Verwendung von C31G in einer Zahnpaste im klinischen Versuch erlauben.

Die aufgeführten bemerkenswerten, statistisch auffälligen Resultate erlauben im einzelnen folgende Überlegungen:

4.2.1. Prüfung der Erstbefunde

4.2.1.1. SILNESS-LÖE-INDEX

SLA: 2.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VI, IX und II): Die Placebo-Basiswerte der 2. Versuchsgruppe sind kleiner als die Basiswerte des Verums der gleichen Gruppe. Hieraus läßt sich (für die 2. Versuchsgruppe) schließen:
(a) entweder war die Mundhygiene in der ersten präexperimentellen Phase besser als in der zweiten (="dMH-"Effekt) und/oder
(b) muß die Placebo-Paste einen Einfluß auf die Verum-Basiswerte haben, d.h. hier könnte eine Placebo-"Langzeit"-Wirkung vorliegen. Es ist bemerkenswert, daß in der ersten Gruppe dieser Effekt, sicherlich erklärbar durch die Verabreichungsfolge Verum/Placebo, nicht feststellbar war.

SLF: 1.1 --- 1.3 (vgl. Tab. VI, IX und II): Aus diesem Ergebnis könnte man schließen, daß die Anwendung der Verum-Paste in der ersten experimentellen Phase der 1. Gruppe einen gewissen Einfluß auf die Basiswerte der 2. experimentellen Phase mit der Placebo-Paste haben muß. Es muß jedoch angemerkt werden, daß der Unterschied zwischen den beiden Werten nur sehr gering ist (0,52 Index-Einheiten), und daß diese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 5-10 % zu verstehen ist. Deshalb ist diesen Überlegungen im Vergleich zu den anderen ein nicht allzu großer Wert beizumessen.

SLO: Mit diesen Teil-Indices konnten keine auffallenden Resultate erzielt werden. Eine Erklärung im Sinne einer Beeinträchtigung der Ergebnisse, bedingt durch die Zungenaktivität und die des Speichelflusses der Submandibular- und Sublingualdrüsen wäre spekulativ.

SLT: 2.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VI, IX und II): Die Basis-Werte der Placebo-Paste der 2. Gruppe sind kleiner als die des Verums in der gleichen Gruppe. Auch hier (wie bei SLA) läßt sich ein Einfluß im Sinne des "dMH"-Effektes und/oder eine Placebo-"Langzeit"-Wirkung nicht ausschließen.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Die Gruppe 2 verhält sich nur sehr bedingt auffallend; die zuerst verabreichte Placebo-Paste beeinflußt entweder die Basiswerte der nachfolgenden experimentellen Phase und/oder das Mundhygieneverhalten dieser Gruppe unterscheidet sich in der 1. und in der zweiten experimentellen Phase. Es ist auffallend, daß dies insbesondere für die SLO-Werte gilt und diese sich überzeugend wieder im SLT-Wert manifestieren.

Die Bedeutung dieser Beobachtung an den oralen Flächen gewinnt dadurch an Gewicht. In Anbetracht des Charakters des SILNESS-LÖE-Indexes (Schwerpunkt: Auswertung der Plaqueansammlung im Zervikalbereich) sowie des Schwierigkeitsgrades der Befunderhebung, kommt der Aussage des SBI bzw. QHI stärkere Bedeutung zu.

4.2.1.2. QUIGLEY-HEIN-INDEX

QHF: Keiner der Basis-Werte war in irgendeiner Weise auffallend, sodaß die durch den SLF-Wert hervorgerufene Vermutung nicht unterstützt wird. Wohl aber bleibt es wichtig, den SBIF-Wert in diesem Zusammenhang noch zu

prüfen und ggfs. zu interpretieren.

QHO (a): 1.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VII, X und II): Die Basiswerte des Verums der Gruppe 1 sind kleiner als die Verum-Basiswerte der Gruppe 2. Hieraus läßt sich sowohl auf den "dMH-Effekt" (zwischen beiden Gruppen) als auch auf die "Placebo-Langzeit-Wirkung" bei der 2. Gruppe schließen.

QHO (b): 1.1 --- 1.3 (vgl. Tab. VII, X und II): Die Basis-Werte der Verum-Paste der Gruppe 1 sind kleiner als die Placebo-Basiswerte dieser Gruppe. Hieraus läßt sich sowohl ein "dMH-Effekt" als auch eine eventuelle "Langzeit-Wirkung" der Verum-Paste erklären, in dem Sinne, daß sie die umgekehrte statt der beabsichtigten (Verum-)Wirkung zeigt ($p < 0{,}001$).

QHO (c): 1.3 --- 2.1 (vgl. Tab. VII, X und II): Die Placebo-Basiswerte der Gruppe 1 sind größer als die der Gruppe 2. Hiermit läßt sich die Schlußfolgerung bei QHO(b) bestätigen, mit dem Unterschied, daß beim QHO(b) die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 0,001 statt wie hier bei 5 % liegt.

QHO (d): 2.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VII, X und II): Die Basiswerte der Placebo-Paste der Gruppe 2 sind kleiner als die Verum-Basiswerte der Gruppe 2. Die Schlußfolgerungen aus dieser Feststellung bewegen sich auf der gleichen Ebene wie bei QHO(a), nur mit dem Unterschied, daß der Irrtumswahrscheinlichkeitsbereich kleiner ist als 10 % und somit von geringerer Bedeutung.

QHT (a): 1.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VII, X und II);
QHT (b): 1.1 --- 1.3 (vgl. Tab. VII, X und II);
QHT (c): 1.3 --- 2.1 (vgl. Tab. VII, X und II);
QHT (d): 2.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VII, X und II):
Obwohl mit anderen mathematischen Werten, ist das Ergebnis der statistischen Überprüfung identisch dem Er-

gebnis unter QHO. Die Interpretation dieser Ergbnisse ist daher auch die gleiche. In Anbetracht des Ergebnisses unter QHF ist es fast selbstverständlich, daß sich daß sich die Oralwerte so gravierend in den Totalwerten des QUIGLEY-HEIN-Indexes manifestieren.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Beide Gruppen verhalten sich auffallend in dem Sinne, daß die erste experimentelle Phase und/oder die zweite präexperimentelle Phase die Basis-Werte der zweiten experimentellen Phase beeinflussen. Ein (negativer) "Verum-Effekt" liegt vor, ohne daß dies in allen Indices überzeugend in Erscheinung tritt (der "dMH"-Effekt wäre dann gleich Null).

Es ist auffallend, daß die Unterschiede in den Basis-Werten nur bei den QHO-Werten ziemlich signifikant unterschiedlich sind, jedoch nicht bei denen der QHF. Es wirft sich daher die Frage auf, ob sich die beiden Gruppen im Putzverhalten unterscheiden.

Eine Korrelation der Pastenanwendungen mit den Teilindices der Indexsysteme SLI und QHI ist nicht gegeben. Lediglich im "Totalbefund" decken sich die Aussagen annähernd.

4.2.1.3. SULCUS-BLUTUNGS-INDEX

SBIF: 1.1 --- 2.1 (vgl. Tab. VIII, XI und II): Die Verum-Basiswerte der Gruppe 1 sind kleiner als die Placebo-Basiswerte der Gruppe 2. Hieraus kann mit gewisser Zurückhaltung auf einen Unterschied in der Mundhygiene der Gruppen während der präexperimentellen Phase geschlossen werden ("dMH"-Effekt).

SBIM und SBIP: Für diese beiden zusammengefassten Arten der Sulcus-Blutungs-Indices liegen keine auffallenden

statistischen Ergebnisse beim Gruppenvergleich vor.

SBIO (a): 1.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VIII, XI und II): Die Verum-Basiswerte der Gruppe 1 sind größer als die Verum-Basiswerte der Gruppe 2. Das erhöhte Irrtumswahrscheinlichkeitsniveau ($p < 0,05$) verlangt aber eine gewisse Zurückhaltung bei der Interpretation dieses Ergebnisses.

SBIO (b): 2.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VIII, XI und II): Die Placebo-Basiswerte der Gruppe 2 sind größer als die Verum-Basiswerte der Gruppe 2. Unterstützt durch die Ergebnisse der QHO-Werte liegt hier ein "dMH"-Effekt innerhalb der Gruppe 2 und/oder eine Placebo-"Langzeit"-Wirkung vor: Plaquereduktion während der vorabgegangenen Versuchsphasen, führte zu einer "gesünderen" Gingiva.

SBIP: 2.1 --- 2.3 (vgl. Tab. VIII, XI und II): Die Placebo-Basiswerte der Gruppe 2 sind größer als die Verum-Basiswerte der Gruppe 2. Diese Werte decken sich völlig mit den Ergebnissen unter SBIO(b) und unterstützen die dort angeführten Schlußfolgerungen.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Die Anwendung der Verum-Paste und/oder die Durchführung der Mundhygiene-Maßnahmen bewirken eine Verbesserung der Gesundheit der Gingiva, ohne daß dies bei allen Indices überzeugend in Erscheinung tritt.
Bemerkenswert ist, daß auch hier, ebenso wie unter QHO, jedoch im Gegensatz zum SLO, ein gleicher Trend vorzuliegen scheint.

Zusammenfassend kann aus dem quantitativen und qualitativen Vergleich der Basiswerte der jeweiligen experimentellen Phasen auf eine gewisse Ungleichheit der Aus-

gangswerte zu Beginn der Versuchsabschnitte geschlossen werden: Ein unterschiedliches Putzverhalten der beiden Gruppen, vor allem in den präexperimentellen Phasen, sowie eine Beeinflüssung dieser Werte durch die vorangegangene experimentelle Phase, insbesondere durch die Placebo-Paste, konnte nachgewiesen werden, bzw. läßt sich nicht ausschliessen. Bei der Verum-Paste kann sogar ein umgekehrter statt des erwarteten Einflusses hinein interpretiert werden.

Diese vorläufige Feststellung wird durch die Resultate der Korrelationsrechnung, die oft, wenn auch nicht immer, einen direkten Zusammenhang der Resultate in Abhängigkeit von der verabreichten Paste belegen, bestätigt.

3.2.2. Prüfung der Index-Differenzen

3.2.2.1. SILNESS-LÖE-INDEX

SLA (a): (1.4 - 1.3) --- (1.2. - 1.1) (vgl. Tab. VI, XIII und XII): Die Plaque-Index-Senkung durch die Verum-Paste ist geringfügig größer (0,05 Einheiten) als die durch den Placebo der Gruppe 1. Trotz des unter 3.2.1.1. SLA vermuteten Placebo-Effektes ergibt sich für die aktive Zahnpaste eine signifikante Plaque-Index-Senkung ($p < 0,05$).

SLA (b): (2.2 - 2.1) --- (2.4 - 2.3) (vgl. Tab. VI, XII und XII): Die Plaque-Index-Senkung durch die Placebo-Paste ist (im Verhältnis) "viel" größer als durch die Verum-Paste in der Gruppe 2. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu der vorherigen Feststellung bei Gruppe 1. Trotz dem relativ großen Unterschied zwischen den Index-Differenzen zeigt die Verum-Paste keine eindeutige Wirkung. In Anbetracht der Ergebnisse bezüglich der Prüfung der Erstbefunde wäre daher auf (a) entweder

eine bessere Mundhygiene in der ersten präexperimentellen Phase als in der zweiten präexperimentellen Phase zu schließen (= "dMH"-Effekt) und/oder (b) liegt tatsächlich eine Placebo-"Langzeit"-Wirkung vor.

SLF: Mit diesen Teil-Indices konnten keine auffallenden Resultate im Indexdifferenzvergleich erzielt werden. Eine Erklärung im Sinne einer Beeinträchtigung der Ergebnisse, bedingt durch die Aktivität der Wangenmuskulatur sowie eine verstärkte Putzaktivität an der fazialen Seite der Dentition wäre spekulativ.

SLO: (2.2 - 2.1) --- (2.4 - 2.3) (vgl. Tab. VI, XIII und XII): Die Indexdifferenz für die erste experimentelle Phase unter Anwendung der Placebo-Zahnpaste ist im Verhältnis größer als bei Anwendung des Verums in der zweiten Gruppe.

SLT: (2.2 - 2.1) --- (2.4 - 2.3) (vgl. Tab. VI, XIII und XII): Die Plaque-Index-Senkung durch die Placebo-Zahnpaste ist ebenfalls im Verhältnis größer als durch die Verum-Zahnpaste in der Gruppe 2. Somit wird die Beobachtung aus dem approximalen und auch oralen Bereich bei der Gruppe 1 eindeutig bestätigt, jedoch mit anderen, statistisch gesicherten Werten.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Die Index-Differenzen (Plaque-Index-Senkung) der Gruppe 2 verhalten sich sehr auffallend; die Anwendung der Placebo-Paste erbringt ein signifikant besseres Ergebnis bei der Verhinderung der Plaqueansammlung ($p < 0,05$) als die Anwendung der experimentellen Verum-Paste. Dieses Phänomen läßt sich vermutlich nur dadurch erklären, daß bei dieser Gruppe das Putzverhalten in den beiden präexperimentellen Phasen unterschiedlich war. Auch läßt sich eine Placebo-"Langzeit"-Wirkung nicht ausschließen.

Da sich die Befunde der Gruppe 2 sowohl im Approximalbereich als auch im oralen Bereich und im Totalindex jeweils kräftig profilieren, gegewinnen diese Vermutungen an Gewicht. Die Aussagen des SBI bzw. QHI sind daher von gravierender Bedeutung.

4.2.2.2. QUIGLEY-HEIN-INDEX

QHF (a): (1.4 - 1.3) --- (2.2 - 2.1) (vgl. Tab. VII, XIV und XII): Die Plaque-Index-Senkung bei Anwendung der Placebo-Paste in der Gruppe 1 ist größer als die Plaque-Index-Senkung bei der Placebo-Paste in der Gruppe 2. In Zusammenhang mit diesem Ergebnis wirft sich die Frage auf, ob das Verum in der Gruppe 1 einen Effekt auf die nachfolgende Mundhygienephase bzw. direkt auf die zweite experimentelle Phase hat.

QHF (b): (1.4 - 1.3) --- (2.4 - 2.3) (vgl. Tab. VII, XIV und XII): Die Plaque-Index-Senkung bei der Placebo-Paste der Gruppe 1 ist größer als die Plaque-Index-Senkung bei der Verum-Paste der Gruppe 2. Hieraus ergibt sich, daß die Placebo-Zahnpaste eine größere Plaque-Hemmung bzw. eine Verzögerung der Plaqueansammlung bewirkt.

QHO (2.2 - 2.1) --- (2.4 - 2.3) (vgl. Tab. VII, XIV und XII): Die Plaque-Index-Senkung bei der Placebo-Paste in der Gruppe 2 ist größer als die bei der Verum-Paste in der gleichen Gruppe. Auch dieses Ergebnis veranlaßt zur gleichen Schlußfolgerung wie unter QHF(b), bzw. verstärkt die angenommene "Wirkung" der Placebo-Paste (und zwar mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%).

QHT: Bemerkenswerter Weise sind die bei Auswertung der der fazialen und oralen Indexdifferenzen festgestell-

ten Resultate nicht ausgeprägt genug, um sich im QHT-Index durchzusetzen: keiner der Vergleiche der Index-differenzen wies eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 40% auf

SCHLUSSFOLGERUNG:

Aus den Ergebnissen dieses Index-Systemes geht eindeutig hervor, daß die Placebo-Paste in ihrer plaquesenkenden Wirkung (insbesondere bei der Plaqueausbreitung über die Zahnkronen) der Verum-Paste überlegen ist.

4.2.2.3 SULCUS-BLUTUNGS-INDEX

SBIF: (2.2 -2.1) --- (2.4. - 2.3) (vgl. Tab. VIII, XV und XII): Die Gesundheit der Gingiva ist nach Anwendung der Placebo-Paste in Gruppe 2 besser als die bei Anwendung der Verum-Paste in der gleichen Gruppe. In Anbetracht der Index-Differenzen schneidet die Placebo-Paste bessser als die Verum-Paste ab, sie scheint sogar, die Gesundheit der Gingiva günstig zu beeinflußen.

SBIM; SBIP: Beim Vergleich der Index-Differenzen dieser zwei Index-Kombinationen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

SBIO (a): (1.4 - 1.3) --- (1.2. - 1.1.) (vgl. Tab. VIII XV und XII): Die Gesundheit der Gingiva bei Anwendung der Placebo-Paste in der Gruppe 1 war schlechter als bei Anwendung der Verum-Paste. Die Verum-Paste wirkt daher, nachweislich weniger gingivaschädigend, was durch die absoluten Werte (mit Indexdifferenz-Differenz = 0,197 und dem Irrtumswahrscheinlichkeitsniveau von 1%) bestätigt wird, und zwar im Sinne einer verringerten Plaqueansammlung.
Diese Annahme wird jedoch durch die Ergebnisse beim Vergleich der Index-Differenzen bei SLO und QHO nicht

unterstützt.

SBIO (b): (2.2 - 3.1) --- (2.4 - 2.3) (vgl. Tab. VIII, XV und XII): Die Gesundheit der Gingiva nach Anwendung der Placebo-Zahnpaste in der Gruppe 2 war besser als nach Anwendung der Verum-Paste.
Hieraus läßt sich schließen, daß die Placebo-Paste insgesamt eine verbesserte Gesundheit der Gingiva im Vergleich zur Verum-Paste im Gefolge hat. Diese Interpretation wird durch die Ergebnisse der Überprüfung der Index-Differenzwerte bei SLO und QHO voll unterstützt.

SBIO (c): (2.2 - 2.1) --- (1.2 - 1.1) (vgl. Tab. VIII, XV und XII): Die Index-Differenzwerte des Sulcus-Blutungs-Indexes in Bezug auf die Placebo-Paste der Gruppe 2 waren etwas größer als die der Verum-Zahnpaste in der Gruppe 1.

SBIO (d): (2.4 - 2.3) --- (1.2 - 1.1) (vgl. Tab. VIII, XV und XII): Die Gesundheit der Gingiva nach Anwendung der Verum-Paste in der Gruppe 1 ist besser als nach Anwendung der Verum-Paste in der Gruppe 2. Angesichts der relativ großen Indexdifferenzen und des kleineren Irrtumswahrscheinlichkeitsbereichs scheint eine Placebo-"Langzeit"-Wirkung in irgendeinem Sinne zu bestehen.

SBIT (a): (1.4 - 1.3) --- (1.2 - 1.1) (vgl. Tab. VIII, XV und XII): vgl. SBIO (a);

SBIT (b): (2.2 - 2.1) --- (2.4 - 2.3) (vgl. Tab. VIII, XV und XII): vgl. SBIF.
Interessanterweise wird dieses Ergebnis der Index-Differenzen-Prüfung bezüglich der Gesundheit der Gingiva durch die Index-Differenzwerte unter SLT (Plaqueansammlung im Gingivalbereich) unterstützt.

SBIT (c): (1.4 - 1.3)/(2.2 - 2.1) --- (2.4 - 2.3)/(1.2 - 1.1) = ID2+3 --- ID1+4 (vgl. Tab. VIII, XV und

XII): Der Vergleich gleichwertiger Indices (Verum zu Verum und Plazebo zu Plazebo) ergibt merkwürdigerweise einen nachweisbaren ($p < 0,05$) Unterschied zwischen diesen beiden Zahnpasten.
Das Ergebnis nach dieser Gruppenbildung ist jedoch zu schwach, um bei der Interpretation von Bedeutung sein zu können.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Eine Prüfung der Ergebnisse der Index-Differenzwerte des SULCUS-BLUTUNGS-INDEX-Systems läßt eindeutig erkennen, daß der Gesundheitszustand der Gingiva nach Anwendung der Placebo-Zahnpaste besser ist als nach Anwendung der experimentellen ("aktiven") Verum-Paste.
Gleichzeitig konnte die Placebo-"Langzeit"-Wirkung eindeutig und mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden.
Es ist bemerkenswert, daß mehrere Ergebnisse dieser Prüfung eindeutig und klar durch andere, sowohl des SLI als auch QHI, gestützt werden.

Diese Feststellung wird durch die Resultate der Korrelationsrechnung bestätigt, die oft, wenn auch nicht immer, einen direkten Zusammenhang der Resultate in Abhängigkeit von der verabreichten Paste belegen.

4.3. Gesamtbeurteilung der tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen

Zusammenfassend kann aus dem quantitativen und qualitativen Vergleich der Index-Basis- und Differenzwerte der jeweiligen experimentellen Phasen auf eine deutliche positive Wirkung der Placebo-Zahnpaste im Sinne eines veringerten Ansatzes von Plaque sowie Einflusse auf deren Ausbreitung über die sichtbaren Zahnoberflächen und

in den Approximalbereich, sowie auf eine günstige Beeinflussung, bzw. weniger starke gesundheitsschädigende Wirkung auf die Gingiva geschlossen werden.
Inwieweit hier der "dMH"-Effekt und/oder die Placebo-"Langzeit-Wirkung ausschlaggebend waren, war Gegenstand der weiteren Untersuchungen.

(a) "dMH"-Effekt:

In Anbetracht der Zusammensetzung des Probandengutes (Studierende der Zahnmedizin) ist eine Schwankung zur Motivation, insbesondere unter diesen Versuchsbedingungen nicht anzunehmen.
Zwar ist allgemein bekannt, daß durch die Teilnahme an einem Experiment die Probanden geneigt sind, in den ersten Tagen des Versuches ihre Mitarbeit durch gutes und langes Putzen Ausdruck zu verleihen (ROTGANS und SCHMALZ 1977), jedoch müßte bei diesem homogenen Probandengut kein Unterschied feststellbar sein. Es sei denn, daß eine der beiden Zahnpasten einen besonderen Anlaß für ein anderes Verhalten geben würde (z.B. durch anderen Geschmack oder unterschiedliche Konsistenz).

(b) Placebo-"Langzeit"-Wirkung

Die Frage wirft sich nun unausweichlich auf, was unter dieser "Wirkung" der Placebo-Paste zu verstehen ist. Eine Hilfe dazu bietet das Versuchprotokoll, aus dem hervorgeht, daß die Placebo-Paste von den Probanden als sehr viel angenehmer im Gebrauch (sprich: Geschmack und Irritationen der oralen Schleimhäute) als die Verum-Paste empfunden wurde. Deshalb sind die Werte des Zahnpastaverbrauches von besonderer Bedeutung.

Die Überprüfung der Werte in der Tab. XVI lassen einen Unterschied im Netto-Verbrauch der Zahnpasten vermuten, doch geht aus der statistischen Prüfung der Mittelwerte eindeutig hervor, daß diese Unterschiede sich im üb-

lichen, als signifikant zu betrachtenden, Irrtumswahrscheinlichkeitsbereich nicht unterscheiden. Aus den angeführten Daten geht eindeutig hervor, daß die Tuben der Placebo und der Verum-Zahnpasten unterschiedlich gefüllt waren ($p < 0,001$) und sich die Endwerte deshalb ebenso unterschieden ($p < 0,001$).
Ein Beweis für eine Zurückhaltung im Gebrauch der Verum-Zahnpaste ist aber nicht gegeben.

Wohl aber kann die subjektive Erfahrung einer "unsympathischen" Zahnpaste dazu führen, daß Putzdauer und Putzintensität sich in den anderen präexperimentellen Phasen unterschieden: Nach Gebrauch der handelsüblichen und/oder "roten" (Placebo-)Paste wurde "wieder einmal angenehm" und gut geputzt.
Darum ist dieser Umstand mit größter Sorgfalt und Ernsthaftigkeit zu berücksichtigen: Er erklärt sowohl den "dMH"-Effekt als die Placebo-"Langzeit"-Wirkung.

Dieses Ergebnis unterstreicht die Basisanforderung (HOROWITZ et al. 1973) an einen klinischen Versuch mit Zahnpasten, wonach Placebo und Verum sich weder in der Farbe, Geschmack, Konsistenz, noch Verpackung usw. unterscheiden dürfen; solche "Sekundäreffekte" maskieren die eigentliche zu prüfende Wirkung der Verumsubstanz.

Der Hersteller war entweder nicht in der Lage dieser Anforderung zu entsprechen oder (was viel mehr anzunehmen ist), die Geschmacksbeeinträchtigung in diese Gruppe der OAS (herb, sauer, beißend; Technical Product Report 1967) ist viel größer als angenommen (MICHAELS 1978).
Der hohe Tensideanteil (13%) könnte hierfür verantwortlich sein; doch die von FLORES DE JACOBY (1975) und RIETHE et al. (1980) berichteten Schleimhautläsionen wurden nicht beobachtet.

Dieser klinische Versuch fällt darum für C31G "unent-

schieden", sogar negativ aus.

Diese Beobachtung und Erfahrung war ebenfalls Anlaß, die routinemäßig erfaßten Gewichtsdaten im Rattenexperiment, sowie das individuelle und soziale Verhalten der Tiere retrospektiv näher unter die Lupe zu nehmen. In der Tab. XVII sind die Veränderungen des Lebend-Körpergewichtes während der Versuchsdauer, sowie der statistische Vergleich ihrer Mittelwerte aufgeführt. Zuerst ist auffallend, daß aus dem Resultat der positiven und negativen Kontrolle ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung der Tiere hervorgeht. Es konnte angenommen werden, daß der Putzvorgang die Tiere offenbar in einem so großen Ausmaß belastete, daß sie in ihrer körperlichen Entwicklung um etwa 57% zurückblieben. Des weiteren fällt auf, daß die Gewichtszunahme in der Gruppe I und III beziehungsweise II, IV und V liegt jeweils in der gleichen Größenordnung. Die Streuungsbereiche dieser Zunahme ist aber von einem Umfang, der einer einfachen mathematischen Vergleich nicht gestattet. Aus der Gewichtszunahme der Tiere der Gruppe III muß geschlossen werden, daß der Putzvorgang nicht unbedingt die Tiere streßt. Die Kombination dieses Befundes mit den Beobachtungen aus der Tab. XVIII zeigt, daß die große Schwankung in der Gewichtszunahme innerhalb dieser Gruppe durchaus einleuchtend ist. Zwar ist hier ein großer Haarverlust zu beobachten (die Tiere scheinen gestreßt und in ihrem Sozialverhalten sehr aggresiv), doch gilt dies nur für 50% der Tiere dieser Gruppe.

Eigentlich gilt dieses Phänomen für alle anderen beobachteten Tiere: Besonders bemerkenswert ist, daß - unter den gleichen Haltebedingungen - jeweils 50% der Tiere aus einer Gruppe einen guten Eindruck machten.

In der Tat ist diese Beobachtung eine Ausnahme zum son-

stigen Versuchsablauf, und es sollte versucht werden, diese Beobachtungen in irgendeinen plausiblen Zusammenhang zur Körperentwicklung zu bringen. Ohne einen deutlichen Trend feststellen zu können, wäre es möglich, daß die Verabreichung der antibakteriellen Substanzen MFP und C31G insbesondere der 1%-igen C31G-Version (mit dem "Veitstanz"-ähnlichen Benehmen der Gruppe in Käfig 2) doch einen gewissen negativen Effekt auf die Körperentwicklung hatte.

Die Interpretation der Beobachtungen im Tierexperiment unterstützt also deutlich die des klinischen Experimentes und gibt Anlaß zur Annahme einer gravierenden, sekundären Beeinflussung der Probanden bzw. Versuchstiere durch Anwendung der Testsubstanzen. Mit Sicherheit ist hier auszuschließen, daß dieser Faktor einen Einfluß auf den Kariesbefund hatte, da diese Tiere systematisch und gleich geputzt wurden.
Ob und inwieweit die natürlichen Speichelabwehrsysteme, deren antikariogene Wirkung nachgewiesen werden konnte (ROTGANS 1979,1981), beeinträchtigt wurden, kann nur spekuliert werden.
Eine überdurchschnittliche Zunahme der Karies bei den betreffenden Testgruppen war jedoch nicht feststellbar.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen der tierexperimentell-klinischen Untersuchung geschlossen werden, daß C31G in einer Zahnpaste keine überzeugende bzw. "sichere" plaque-, karies- und gingivitishemmende Wirkung hatte.
Die erhebliche Geschmacksbeeinträchtigung, mit allen weiteren (unerwünschten Sekundär-)Effekten, ebenso eine mögliche Beeinträchtigung der Wirksamkeit von C31G durch Additive aus der Formulierung (z.B. Polyhydroxyalkohole: MICHAELS 1980) geben Anlaß zu der Schlußfolgerung der (vorläufigen) klinischen Unbrauchbarkeit dieses Substanzgemisches.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die plaque- und kariesreduzierende Wirkung einer grenzflächenaktive Stoffe enthaltenden Mundspüllösung und Zahnpaste konnte vielfach nachgewiesen werden. Bedenklich waren bisher jedoch die relativ hohe Toxizität und die unangenehmen Nebenwirkungen (Schleimhautreizungen, Geschmacksbeeinträchtigungen, anaesthesierendes Gefühl, Braunverfärbung der Schleimhaut und Zähne, usw.). Die Entwicklungen im letzten Jahrzehnt waren Anlaß zu einer tierexperimentellen und klinischen Überprüfung neuerer grenzflächenaktiver Substanzen (C31G) in einer Zahnpaste.
C31G weist einen 14%-igen Tensideanteil auf und besteht aus einem Gemisch aus (a) einem Alkyl-N-Betain, (b) einem Alkyl-N,N-Dimethylaminoxid, einem Alkyl-Amido-t-Aminoxid oder einem Acyl-N,N-Dihydroxyethylaminoxid und (c) einer protonierenden Substanz (jede (an)organische Säure, wie Salz-, Essig-, Zitronensäure, usw.) zur pH-Werteinstellung der Formulierung.

96 Osborne-Mendel Ratten, 21 Tage alt, wurden auf 6 Versuchsgruppen (mit je 16 Tieren) verteilt. Neben den Gruppen der negativen (ohne Putzen) und positiven (Putzen mit Zahnpaste ohne Verum-Substanzen) Kontrolle, wurden die übrigen Gruppen gebürstet mit einer 1%- bzw. 2%-igen C31G- bzw. 1%-igen C31G und 0,8%-igen Natriummonofluorphosphat (MFP)- bzw. 0,8%-igen MFP-haltigen Zahnpaste. Eine kariogene Diät, Stephan 580, wurde verabreicht. Mit den Zahnpasten wurden die Unterkiefermolaren, 3x wöchentlich (10-15 Sek pro Ratte), gebürstet. Am 21. Versuchstag wurden die Tiere geopfert und Serienschliffe der Unterkiefermolaren angefertigt. Die Kariesläsionen wurden nach der Methode von KÖNIG et al. (1958) ausgewertet.
Aus den Ergebnissen geht eine (ungewöhnliche) minimale kariesreduzierende Wirkung von Zahnpasten mit C31G (9%) und MFP (5%) allein, als auch kombiniert (0%), hervor.

Die 1%-ige C31G-haltige Zahnpaste wurde auch im Vergleich zu einer Paste ohne Verumsubstanzen an 35 Probanden in 2 Gruppen klinisch geprüft: 2x14-tägige cross-over Versuchsanordnung unter Doppelblind-Bedingungen (nur 1x tägliches Putzen), 2 (14-tägigen) präexperimentellen Mundhygienephasen. Auswertung mit Hilfe der Indexsysteme nach SILNESS-LÖE (1964), QUIGLEY-HEIN (1962) und MÜHLEMANN und SON (1971: Sulcus-Blutungs-Index).

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß C31G in einer Zahnpaste keine überzeugende und "sichere" plaque-, karies- und gingivitishemmende Wirkung zeigt. Die erhebliche Geschmacksbeeinträchtigung (mit allen weiteren sekundären Effekten) wie auch eine mögliche Beeinträchtigung der Wirksamkeit von C31G durch Additive aus der Formulierung (z.B. Polyhydroxyalkohole), geben Anlaß zu der Schlußfolgerung der klinischen Unbrauchbarkeit dieses Substanzgemisches.
Trotz des 14%-igen C31G-Tensideanteils wurden keine Schleimhautläsionen beobachtet.

6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

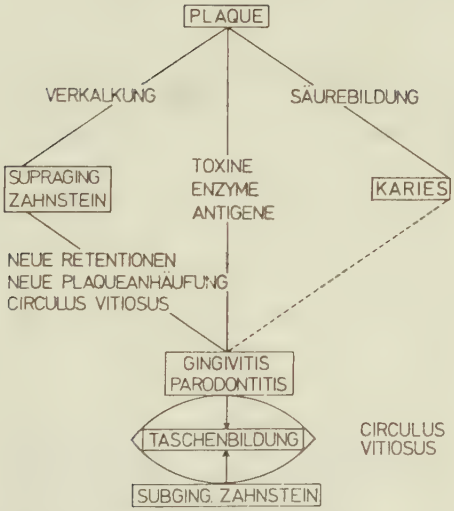


Abb. 1: Zusammenhänge zwischen Karies und Parodontopathien (n. SCHROEDER 1969)

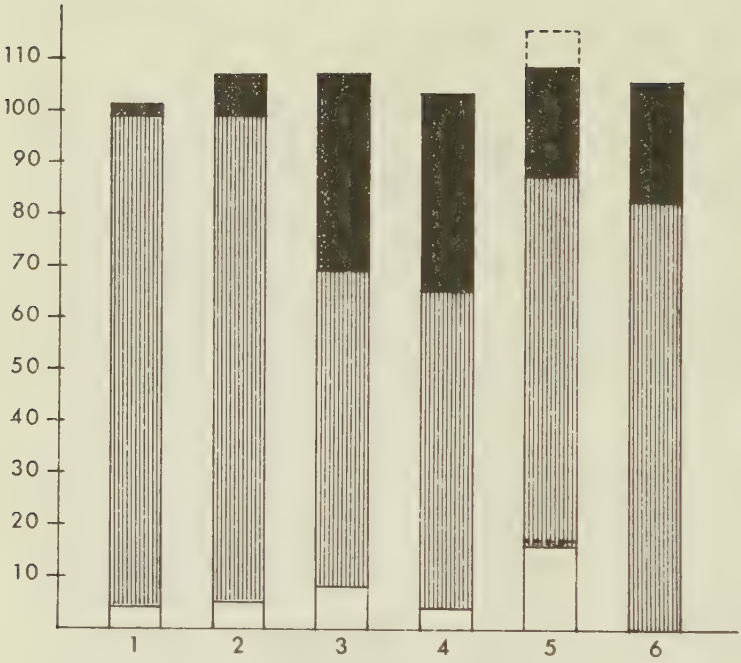


Abb. 2: Histographische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Läsionengrade aus der Tab. IV

= T-Läsionen = C-Läsionen

= B-Läsionen ----- = korrigiert für n=16

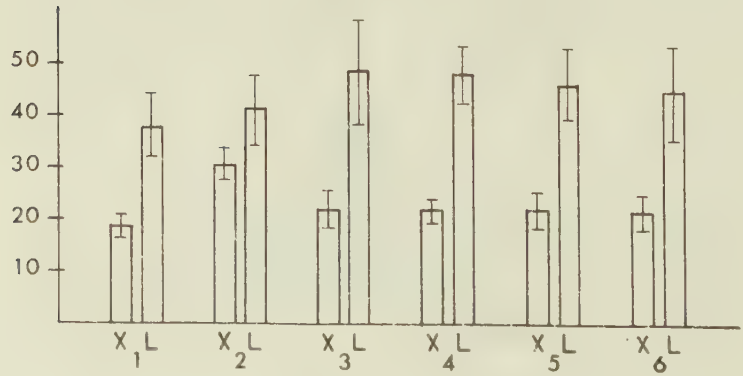


Abb. 3: Histographische Darstellung des Kombinationsindexes (m und s.d.) aus der Tab. IV

Gruppe	Kodierung (Hilfsfarbe Labor)		Zusammensetzung (%) MFP	C31G
1	RR 01	(rot)	---	2
2	RR 02	(grün)	---	-
3	RR 03	(gelb)	0.8	2
4	RR 04	(blau)	0.8	-
5	RR 05	(violett)	---	1
6	-----	(weiß)		

Tab. I: Kodierung und Zusammensetzung der Zahnpasten im tierexperimentellen Versuch (5,5 pH 7,0)
RR 02 = positive Kontrolle
RR 04 = Colgate(R) MFP
weiß = negative Kontrolle: keine Zahnpaste, kein Putzen
MFP = Natriummonofluorphosphat
C31G = Kodierung des OAS-Gemisches

Gruppe	n	1. präexp. Phase	1. exp. Phase	2. präexp. Phase	2. exp. Phase
1	18	MH (HüZ)	1.1* --- 1.2* (Verum)	MH (HüZ)	1.3* --- 1.4* (Placebo)
2	17	MH (HüZ)	2.1* --- 2.2* (Placebo)	MH (HüZ)	2.3* --- 2.4* (Verum)
Dauer der Versuchsphasen (in Tagen)		14	14	14	14

Tab. II: Versuchsanordnung des klinischen Experimentes
MH = Mundhygiene-Phase
HüZ = Handelsübliche Zahnpaste
n.1 und n.3 = Erstbefundwert (=EBW)
n.2 und n.4 = Schlußbefundwert (=SBW)
* = Am Befundtag wurde jeweils morgens NICHT geputzt

Zahnpaste	Kodierung	Zusammensetzung MFP	C 31G
Verum	blau	---	2%
Placebo	rot	---	--

Tab. III: Kodierung und Zusammensetzung der Zahnpasten aus dem klinischen Experiment
Verum = RR 01 (vgl. Tab. I)

Gruppe	n	Häufigkeitsverteilung der Läsionen im Schliffbefund				Kombinationsindex					
						E		m		s.d.	
		A	T	B	C	X	L	X	L	X	L
1. (RR 01)	16	-	4	95	2	301	602	18.8	37.6	2.1	6.1
2. (RR 02)	16	-	5	94	8	324	659	30.3	41.2	3.0	7.0
3. (RR 03)	16	-	8	61	38	351	770	21.9	48.1	3.8	9.9
4. (RR 04)	16	-	4	61	38	343	758	21.4	47.4	2.1	5.8
5. (RR 05)	15	-	16	71	21	329	684	21.9	45.6	3.4	7.0
						(351)*	(730)*				
6. (neg.Kontr.)	16	-	-	82	23	338	712	21.1	44.5	3.4	9.2

Tab. IV: Histologische Resultate
A,T,B und C = Häufigkeit der Läsionengrade (10 potentielle kariöse Läsionen/Tier = 160/Gruppe)
E = Gesamtsumme des Kombinationsindexes:
Maximalindex: X = 40/Tier bzw. 640/Gruppe
L = 100/Tier bzw. 1600/Gruppe
X = transversale Auswertung (= "Schliffbefund")
L = longitudinale Auswertung (= "total Durchlaufen")
* = korrigierte Werte für n = 16

Gruppen-vergleich	Resultate							
	U-Test		t-Test Sachs		Scheffé		Kariesreduktion (%)	
	p<		p<		p<			
	X	L	X	L	X	L	X	L
1-2	-*	-*	0,62	0,47	-*	-*	8,6	7,1
1-3	-*	-*	0,99	0,44	-*	-*	21,8	14,2
1-4	-*	-*	0,15	0,10	-*	-*	20,6	12,2
1-5	0,05	0,05	0,003	0,0002	-*	-*	17,5	14,2
1-6	-*	-*	0,51	0,72	-*	-*	15,4	10,9
2-3	-*	-*	0,64	0,79	-*	-*	14,4	7,7
2-4	-*	0,05	0,20	0,01	-*	-*	13,1	5,5
2-5	0,05	0,05	0,0006	0,00000	-*	0,05	9,7	7,7
2-6	-*	-*	0,75	0,29	-*	-*	7,4	4,1
3-4	-*	0,05	0,17	0,020	-*	-*	-1,6	-2,3
3-5	0,05	0,05	0,007	0,00000	-*	0,05	-5,5	0,0
3-6	-*	-*	0,53	0,29	-*	-*	-8,1	-3,8
4-5	-*	-*	0,13	0,08	-*	-*	-3,9	2,3
4-6	-*	-*	0,45	0,26	-*	-*	-6,5	-1,5
5-6	0,05	0,05	0,02	0,009	-*	-*	-2,5	-3,8

Tab. V: Resultate U- und t-Test, sowie Kariesreduktionsraten
-* = $p > 0,05$; z.B. -3,8 = Karieszunahme

Versuchs-zeitpunkt bzw. Index-Diff.	Index(-Differenz)-Werte							
	SLA		SLF		SLO		SLT	
	m	s.d.	m	s.d.	m	s.d.	m	s.d.
1.1	0,437	0,444	0,031	0,090	0,218	0,320	0,281	0,290
1.3	0,536	0,340	0,083	0,192	0,177	0,196	0,333	0,234
2.1	0,446	0,365	0,068	0,132	0,166	0,242	0,281	0,234
2.3	0,647	0,436	0,068	0,204	0,333	0,256	0,438	0,314
ID1	0,270	0,319	0,625	0,191	0,093	0,250	0,174	0,203
ID2	0,299	0,439	0,041	0,282	0,145	0,321	0,158	0,333
ID3	0,352	0,355	0,049	0,202	0,284	0,337	0,257	0,261
ID4	-0,009	0,326	-----	-----*	0,029	0,387	-0,012	0,227
ID2 & ID3	0,292	0,396	0,045	0,240	0,217	0,331	0,209	0,298
ID4 & ID1	0,126	0,348	0,030	0,183	0,060	0,324	0,078	0,232

Abb. VI: Index(-Differenz)-Werte (m und s.d.) der SLI-Befunde (vgl. Tab. II und XII)

Versuchs-zeitpunkt bzw. Index-Diff.	Index(-Differenz)-Werte					
	QHF		QHO		QHT	
	m	s.d.	m	s.d.	m	s.d.
1.1	1,166	0,709	1,500	0,655	1,333	0,607
1.3	1,510	0,716	2,176	0,930	1,781	0,610
2.1	1,323	0,566	1,754	0,656	1,549	0,521
2.3	1,607	0,826	2,031	0,609	1,887	0,799
ID1	0,458	0,933	0,447	0,522	0,458	0,733
ID2	0,854	0,530	0,114	0,604	0,473	0,440
ID3	0,294	0,657	0,225	0,628	0,250	0,560
ID4	0,313	0,606	0,078	0,699	0,151	0,574
ID2 & ID3	0,565	0,654	0,171	0,610	0,358	0,510
ID4 & ID1	0,383	0,773	0,257	0,638	0,300	0,664

Abb. VII: Index(-Differenz)-Werte (m und s.d.) der QHI-Befunde (vgl. Tab. II und XII)

Versuchs-zeitpunkt bzw. Index-Diff.	Index(-Differenz)-Werte									
	SBIF		SBIM		SBIP		SBIO		SBIT	
	m	s.d.	m	s.d.	m	s.d.	m	s.d.	m	s.d.
1.1	0,295	0,220	0,192	0,176	0,343	0,186	0,625	0,292	0,376	0,185
1.3	0,222	0,187	0,208	0,149	0,299	0,150	0,428	0,262	0,322	0,170
2.1	0,316	0,242	0,264	0,286	0,321	0,226	0,568	0,342	0,372	0,253
2.3	0,246	0,210	0,299	0,222	0,289	0,191	0,506	0,291	0,313	0,181
ID1	0,006	0,208	0,088	0,218	-0,010	0,162	-0,065	0,182	-0,003	0,139
ID2	0,083	0,123	0,046	0,155	0,072	0,161	0,149	0,230	0,090	0,118
ID3	0,006	0,163	0,044	0,191	0,000	0,192	-0,022	0,293	0,006	0,180
ID4	0,133	0,136	0,073	0,188	0,088	0,172	0,215	0,245	0,132	0,144
ID2 & ID3	0,043	0,148	0,045	0,171	0,353	0,179	0,060	0,274	0,090	0,118
ID4 & ID1	0,072	0,183	0,080	0,200	0,040	0,172	0,079	0,252	-0,003	0,139

Abb. VIII: Index(-Differenz)-Werte (m und s.d.) der SBI-Befunde (vgl. Tab. II und XII)

Index	Erstbefund-vergleich	1. EBW		2. EBW		Resultat t-Test	lin.Korr.
		m	s.d.	m	s.d.	p <	p <
SLA	2.1 --- 2.3	0,446	0,365	0,647	0,436	0,05	0,05
SLF	1.1 --- 1.3	0,031	0,090	0,083	0,192	0,10	0,001
SLO	----------	-----	------	-----	------	-----	----
SLT	2.1 --- 2.3	0,281	0,234	0,438	0,314	0,05	----

Tab. IX: Statistischer Vergleich der SLI-Erstbefunde (vgl. Tab. II), nur für die statistisch auffallenden Werte.
m = Mittelwert; s.d. = Standardabweichung

Index	Erstbefund-vergleich*	1. EBW		2. EBW		Resultat t-Test	lin.Korr.
		m	s.d.	m	s.d.	p <	p <
QHI	----------	-----	-----	-----	-----	-----	----
QHO	1.1 --- 2.3	1,500	0,655	2,031	0,609	0,05	----
	1.1 --- 1.3	1,500	0,655	2,031	0,609	0,001	0,05
	1.3 --- 2.1	2,176	0,930	1,754	0,656	0,05	----
	2.1 --- 2.3	1,754	0,656	2,031	0,609	0,10	----
QHT	1.1 --- 2.3	1,333	0,607	1,887	0,799	0,05	----
	1.1 --- 1.3	1,333	0,607	1,781	0,610	0,001	0,05
	1.3 --- 2.1	1,781	0,610	1,549	0,521	0,05	----
	2.1 --- 2.3	1,549	0,521	1,887	0,799	0,05	----

Tab. X: Statistischer Vergleich der QHI-Erstbefunde (vgl. Tab. IX)

Index	Erstbefund-vergleich*	1. EBW m	1. EBW s.d.	2. EBW m	2. EBW s.d.	Resultat t-Test p <	Resultat lin.Korr. p <
SBIF	1.1 --- 2.1	0,295	0,220	0,316	0,242	0,05	----
SBIM	----------	-----	-----	-----	-----	----	----
SBIP	----------	-----	-----	-----	-----	----	----
SBIO	1.1 --- 2.3	0,625	0,292	0,506	0,291	0,05	----
	2.1 --- 2.3	0,568	0,342	0,506	0,291	0,05	0,01
SBIT	2.1 --- 2.3	0,372	0,253	0,313	0,181	0,05	----

Tab. XI: Statistischer Vergleich der SBI-Erstbefunde (vgl. Tab. IX)

Gruppe	1. exp. Phase	2. exp. Phase
1. Gruppe	ID 1 = 1.2 - 1.1 (Verum)	ID 2 = 1.4 - 1.3 (Plazebo)
2. Gruppe	ID 3 = 2.2 - 2.1 (Plazebo)	ID 4 = 2.4 - 2.2 (Verum)

Tab. XII: Indexdifferenz (= ID = Indexwertsenkung) pro experimentelle Phase und Gruppe

Index	ID-Vergleich*	1. ID-Wert		2. ID-Wert		Resultat t-/F-Test	lin.Korr.
		m	s.d.	m	s.d.	p <	p <
SLA	ID 2 --- ID 1	0,229	0,439	0,270	0,319	0,05	----
	ID 3 --- ID 4	0,352	0,355	-0,009	0,326	0,05	----
SLF	----------	-----	-----	-----	-----	----	----
SLO	ID 3 --- ID 4	0,284	0,337	0,029	0,387	0,05	----
SLT	ID 3 --- ID 4	0,257	0,261	-0,012	0,227	0,05	----

Tab. XIII: Statistischer Vergleich der SL-Indexdiferenzen (vgl. Tab IX und XII)

Index	ID-Vergleich*	1. ID-Wert		2. ID-Wert		Resultat t-/F-Test	lin.Korr.
		m	s.d.	m	s.d.	p <	p <
QHF	ID 2 --- ID 3	0,854	0,530	0,294	0,657	0,05	----
	ID 2 --- ID 4	0,854	0,530	0,313	0,606	0,05	----
QHO	ID 3 --- ID 4	0,225	0,628	0,078	0,699	0,01	----
QHT	----------	-----	-----	-----	-----	----	----

Tab. XIV: Statistischer Vergleich der QH-Indexdiferenzen (vgl. Tab. IX und XII)

Index	ID-Vergleich*	1. ID-Wert		2. ID-Wert		Resultat t-/F-Test	lin.Korr.
		m	s.d.	m	s.d.	p <	p <
SBIF	ID 3 --- ID 4	0,006	0,163	0,133	0,136	0,05	----
SBIM	----------	-----	-----	-----	-----	----	----
SBIP	----------	-----	-----	-----	-----	----	----
SBIO	ID 2 --- ID 1	0,149	0,230	-0,065	0,182	0,01	----
	ID 3 --- ID 4	-0,022	0,293	0,215	0,245	0,05	----
	ID 3 --- ID 1	-0,022	0,293	-0,065	0,182	0,05	----
	ID 4 --- ID 1	0,215	0,245	-0,065	0,182	0,01	----
SBIT	ID 2 --- ID 1	0,090	0,118	-0,003	0,139	0,05	----
	ID 3 --- ID 4	0,006	0,180	0,132	0,144	0,05	----
	ID 2/3 - ID 4/1	0,090	0,118	-0,003	0,139	0,05	----

Tab. XV: Statistischer Vergleich der SB-Indexdiferenzen (vgl. Tab. IX und XII)

Tubengewicht (Gramm)	Placebo		Verum		Pasteverbrauch (Gramm)		Verbrauchsvergleich (p<)
	m	s.d	m	s.d.	m	s.d.	
am Beginn*	51,4	2,1	57,4	2,3	6,0	2,7	0,001°
am Ende**	29,0	11,3	41,1	10,3	11,8	13,8	0,001°°
							0,10<p<0,15°°

Tab. XVI: Zahnpastenverbrauch während des 14-tägigen klinischen Versuches und statistischer Vergleich der Mittelwerte:
* = der experimentellen Phase; Stichprobengröße: n=10
** = der experimentellen Phase; Stichprobengröße: rot n=22, blau n=24
° = t-Test für gepaarte Stichproben nach OSTLE (1963)
°° = t-Test für unabhängige Stichproben nach BROWNLEE (1965)

Gruppe	Gewichtszunahme (Gramm)		Gruppenvergleich (p <)				
	m	s.d.	1	2	3	4	5
1	14,31	10,17	XXXX				
2	15,25	3,91	0,01	XXXX			
3	8,38	8,92	-*	0,05	XXXX		
4	16,88	13,45	-*	-*	-*	XXXX	
5	8,88	10,92	0,05	-*	0,05	-*	XXXX
6	8,87	7,13	-*	0,05	-*	-*	-*

Tab. XVII: Veränderung des Lebendkörpergewichtes der Versuchstiere während der Versuchsdauer und statistischer Vergleich der Mittelwerte
* = p > 0,05

Gruppe	Untergruppe*			
	Käfig 1	Käfig 2	Käfig 3	Käfig 4
1 (RR 01)	Haarausfall leicht	Haarausfall leicht	gut	gut
2 (RR 02)	kahl	entzündete Nasen	gut	gut
3 (RR 03)	gut	Haarausfall, leicht entz. Nasen	sehr kahl	gut
4 (RR 04)	kahle Köpfe	entz. Nasen und Augen	gut	gut
5 (RR 05)	Haarausfall	Haarausfall "Veitstanz"	gut	gut

Tab. XVIII: Aussehen und soziales Verhalten der Versuchstiere
* = pro Käfig 4 Tiere

7. LITERATURÜBERSICHT

AHLGREN,D.: C31G in mouth care products. KemaNobel Consumer Goods AB Internal report 80-03-14, Stockholm 1980

ALBERT,A.: Chemistry and physics of antiseptics in relation to mode of action. Lancet 2,633(1942)

ALLEECE,A.A.,FORSCHER,B.K.: Calculous reduction with a mucinase dentifrice. J.Periodont.25,122(1954)

ASPIN,A.A.: Tables for use in comparisons whose accuracy involves two variances, separately estimated. Biometrika 36,290(1949)

AXELSSON,P.,LINDHE,J.: Effect of controled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. J.clin. periodontol.5:133(1978)

BAHN,A.N.: Microbial potential in the etiology of periodontal disease. J.Periodont.41:603(1970)

BAKER,P.J.,COBURN,R.A.,GENCO,R.J.,EVANS,R.T.: The in vitro inhibition of microbial growth an plaque formation by surfactant drugs. J.periodont.Res.13,474(1978)

BAKER,Z.,HARRISON,R.W.,MILLER,B.F.: Action of synthetic detergents on the metabolism of bacteria. J.exp.Med.73,249 (1941a)

BAKER,Z.,HARRISON,R.W.,MILLER,B.F.: The bacterial action of synthetic detergents. J.exp.Med.73,611(1941b)

BARNARIUS,R.,MIELER,J.,SINGERT,M.: Untersuchungen über den Reinigungseffekt von Zahnbürsten und Zahnpasten. Dtsch.Stomat.17, 598(1967)

BARNES,G.P.,ROBERTS,D.W.,KATZ,R.V.,WOOLRIDGE,E.D.: Effect of two cetylpyridinium chloride-containing mouthwashes on bacterial plaque. J.Periodont.47,419(1976)

BETTERAY,W.van,RIETHE,P.: The plaque-inhibiting activity of surface active substances - sodium N-Laurylsarcosinate and sodium sulphoricoleate. Caries Res.7,85(1973)

BEYELER,K.,MOSER,M.: Zahnabrasionen, Zahnfleichverletzungen und tägliche Mundhygiene. Dtsch.zahnärztl.Z.15,1443(1960)

BROWNLEE,K.A.: Statistical theory and methodology in science and engeneering. John Wiley & Sons, New York 1965

CALDWELL,R.C.,SANDHAM,H.J.,MANN,W.V.,FINN,S.B.,FORMICOLA,A.J.: The effect of a dextranase mouthwash on dental plaque in young adults and children. J.Amer.dent.Ass.82,124(1971)

CELLA,J.A.,EGGENBERGER,D.N.,NOEL,D.R.,HARRIMAN,L.A,HARWOOD,H.J.: The relation of structure and critical concentration to the bactericidal concentration to the bactericidal activity of quaternary ammonium salts. J.Amer.Chem.Soc.74,2061(1952)

CIANCIO,S.G.,MATHER,M.L.,BUNNELL,H.L.: Evaluation of quarternary ammonium-containing mouthrinses. J.Peridont.46,397(1975)

COMPTON,F.H.,BEAGRIE,B.S.: Inhibitory effect of benzethonium and zinc chloride mouthrinses on human dental plaque und gingivitis. J.Clin.Periodont.2,33(1975)

DE PAOLA,P.F.,JORDAN,H.V.,BERG,J.: Temporary suppression of Streptococcus mutans in humans through topical application of Vancomycin. J.dent.Res.53,108(1974)

DE PAOLA,P.F.,JORDAN,H.V.,SOPARKAR,P.M.: Inhibition of dental caries in school children by topically applied Vancomycin. Arch.oral Biol.22,187(1977)

EGGERS-LURA,H.: Die Zahnpasta vom biologischen Gesichtspunkt. Dtsch.zahnärztl.Z.9,609(1954)

ENNEVER,J.,STURZENBERGER,O.P.: Inhibition of dental calculous formation by use of enzym chewing gum. J.Periodont.32,331 (1961)

FLORES DE JACOBI,L.,THOR,G.,LANGE,D.E.: Vergleichende klinische und zytologische Untersuchungen nach Anwendung von zwei Zahnpasten. Dtsch.zahnärztl.Z.30,385(1975)

GALL,F.: Die therapeutische Beeinflussung der Parodontitis durch Spiramycin. Schweiz.Mschr.Zahnheilk.80,797(1970)

GERSHON,S.D.,PADER,M.: Dentifrices. In: Cosmetics, Science aund Technology. Bd.I. (M.S.Balsen, E.Sagenis, Hrsg.). Wiley, New York 1972

GENCO,R.,SINGH,S.,KRYGIER,G.,LEVINE,M.: Use of Tetracycline in the treatment of adult periodontitis - I. Clinical studies. J.dent.Res.57,Spec.Iss.A(1978)

GENDRON,R.: Rovamycin in periodontitis. J.Canad.dent.Ass.27,63-65 (1961)

GJERMO,P.,BAASTAD,K.L.,RÖLLA,G.: The plaqueinhibition capacity of 11 antibacterial compounds. J.periodont.Res.5,102(1974)

GRAUMANN,W.: Zur Standardisierung des Schiff'schen Reagenz. Z. wiss.Mikrosk.61:52(1952)

GÜLZOW,H.-J.: Die Mundhygiene in einer Beziehung zum marginalen Parodontium und zur Kariesfrequenz. Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferhlk.44,97(1965)

GÜLZOW,H.-J.,BUSSE,G.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedener Zahnputzmittel. Dtsch. zahnärztl.Z.25,1126(1970)

GÜLZOW,H.-J.: Methoden und Hilfsmittel für die tägliche Mundhygiene. In: Prophylaxe (Hrsg. S.PETERS) Quintessenz Verlag, Berlin 1978, S.71

HAFFAJEE,A.,WALKER,C.,GOODSON,J.M.,SOCRANSKY,S.S.: Local drug delivery using hollow fiber devices. II. Effects on the microbiota. J.dent.Res.57,266,Spec.Iss.A(1978)

HANDELMANN,S.L.,MILLS,J.R.,HAWES,R.R.: Caries incidence in subjects receiving long term antibiotic therapy. J.Oral Ther. Pharm.2,338(1966)

HARVEY,R.F.: Clinical impression of a new antibiotic in periodontics: Spiramycin. J.Canad.dent.Ass.27,576(1961)

HOFFMAN,S.,TOW,H.J.,COLE,J.S.: Antiplaque potential of topical stannous fluoride. J.dent.Res.56,709(1977)

HOROWITZ,H.S.,BAUME,L.J.,BACKER DIRKS,O.,DAVIES,G.N.,SLACK,G.L.: Grundsätzliche Forderungen für kontrollierte klinische Versuche über kariesprophylaktische Präparate und Maßnahmen. Int.dent.J.23,517(1973)

JENKINS,G.N.: The phyiology of the mouth. Kap.X, 3. Aufl. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1966, S.290ff

JENSEN,S.B.: Untersuchungen übe neue Möglichkeiten zur Plaquebeseitigung. Dtsch.zahnärztl.Z.27,246(1972)

JENSEN,S.B.,LÖE,H.,SCHIÖTT,C.R.,THEILADE,E.: Experimental gingivitis in man. IV. Vancomycin-induced changes in bacterial plaque composition as related to development of gingival inflammation. J.periodont.Res.3,284(1968)

JOHNSON,R.H.,ROZANIS,J.,SCHOFIELD,I.D.F.,HAQ,M.S.: The effect of Spiramycin on plaque accumulation and gingivitis. Dent.J.44, 456(1978)

JORDAN,H.V.: A systematic approach to antibiotic control of dental caries. J.Canad.dent.Ass.39,703(1973)

KASLICK,R.S.,TUCKMAN,M.A.,CHASENS,A.I.: Effect of topical Vancomycin on plaque and chronic gingival inflammation. J.Periodont.44,366(1973)

KELSTRUP,I.,THEILADE,E.: Microbes and periodontal disease. J. clin.Periodont.1,15(1974)

KERSCHBAUM,Th.,KÖNIG,K.G.,STAPF,E.: Karies- und Parodontalprophylaxe - Eine programmierte Unterweisung. 1. Aufl. Karl Hanser Verlag, München/Wien 1971

KEYES,P.H.,JORDAN,H.V.: Factors influencing the initation, transmission and inhibition of dental caries. Amer.Ass.Adv.Sci. 75,261-283(1963)

KEYES,P.H.,HICKS,M.A.,GOLDMAN,B.M.,McCABE,R.M.,FITZGERALD,R.J.: Dispersion of dextranous bacterial plaques on human teeth with dextranase. J.Amer.dent.Ass.82,136(1971)

KIRCHGÄSSNER,H.: Technische Aspekte in der Heerstellung von Zahnpasten. Dragaco Rep. 20,211(1973)

KÖNIG,K.G.: Karies und Kariesprophylaxe. Wilhelm Goldmann Verlag. München 1971

KÖNIG,K.G.,MARTHALER,T.M.,MÜHLEMANN,H.R.: Methodik der kurzfristig erzeugten Rattenkaries. Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferhlk.29,99(1958)

KOJO,E.: The antimicrobial activity of C31G (1%) against Streptococcus salivarius - in vitro test. KemaNobel Consumer Goods AB Internal report 80-09-26, Stockholm 1980

LANG,P.,FAZEKAS,L.: Bericht über die mit Rovamicyn behandelten Fälle entzündlicher Zahnbetterkrankungen. Öst.Z.Stomat. 3, 110(1963)

LANGE,D.E.: Über die gingivo-therapeutische Wirksamkeit von medikamentösen" Zusätzen zu Zahnpasten. Zahnärztl.Mitt.67,741 (1977)

LANGE,D.E.,LÜBBERT,W.,ALAI-OMID,W.: Die Beeinflussung der gingivalen Entzündung durch lokale Anwendung von Prednisolonacetat und Acetylsalicylsäure. Dtsch.zahnärztl.Z.30,380(1975a)

LANGE,D.E.,LÜBBERT,W.,ALAI-OMID,W.: Über die Beeinflussung der gingivalen Entzündung durch Wirkstoffzusätze in Zahnpasten. Dtsch.zahnärztl.Z.30,382(1975b)

LAUX,K.: Die grenzflächenaktiven Stoffe. In: Chemische Technologie, Bd.IV, Karl Hanser Verlag, München 1960, S.153-242

LEBENSMITTEL- UND BEDARFSGEGENSTÄNDEGESETZ: Gesetz zur Gesamtreform des Lebensmittelrechts (GRLMG) vom 15.08.1974, §4. Heymans, Köln 1974

LEUNG,F.C.,GARDNER,J.M.,PAOR,W.S.,YANKEL,S.C.: Spiramycin excretion in animals. II. Repeated oral dosis in rats. J.dent. Res. 51,712(1972)

LITTLETON,N.W.,WHITE,C.F.: Dental findings from a preliminary study of children receiving long term antibiotic therapy. J.Amer.dent.Ass.68,520(1964)

LOBENE,R.R.: A clinical study of the effect of dextranase on human dental plaque. J.Amer.dent.Ass.82,132(1971)

LÖE,H.: Present day status and direction for future research on the etiology and prevention of periodontal disease. J.Periodont.40,678(1969)

LÖE,H.,SCHIÖTT,C.R.: The effect of suppression on the oral microflora upon the development of dental plaque and gingivitis. In: McHugh,W.D. (Hrsg.): Dental Plaque. E. & S.Livingstone, Edinburgh 1970, S.247

LÖE,H.,THEILADE,E.,JENSEN,S.B.: Experimental gingivitis in man. J.Periodont.36,177(1965)

LÖE,H.,THEILADE,E.,JENSEN,S.B.,SCHIÖTT,C.R.: Experimental gingivitis in man. III. The influence of antibiotics on gingival plaque development. J.periodont.Res.2,282(1967)

LÖSCHE,W.J.,MURRAY,R.J.,MELBERG,J.R.: The effect of topical fluoride on percentage of S.mutans and S.sanguis in interproximal plaque samples. Caries Res.7,283(1973a)

LÖSCHE,W.J.,NAFE,D.: Reduction of supragingival plaque accumulation in institutionalized Down's Syndrome patients by periodic treatment with topical Kanamycin. Arch.oral Biol.18,1131 (1973b)

LÖSCHE,W.J.,SYED,S.A.,MURRAY,R.J.,MELLBERG,J.R.: Effect of topical acidulated phosphat fluoride on percentage of S.mutans and S.sanguis in plaque. Caries Res.9,139(1975)

MANN,H.B.,WHITNEY,D.R.: On a test whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Ann.math. Statist.18:50(1947)

MARTHALER,T.M.: Versuchsfehler und Streuungszerlegung in der medizinischen experimentellen Forschung. Helv.odont.Acta 9: Suppl.II(1965)

McNAMARA,R.G.,ALEXANDER,J.F.,LEE,J.: The role of microorganisms in the production of oral malodor. Oral Surg.34,41(1972)

MICHAELS,E.B.: Antimicobial compositions and methods for utilizing the same employing mixtures of amines. United States Patent 4.107.328 (1978)

MICHAELS,E.B.: KemaNobel Consumer Goods AB Internal report 80-10-07, Stockholm 1980

MILLER,B.F.,BAKER,Z.,HARRISON,RR.W.: Action of a quaternary ammonium type of wetting agent on metabolism of microorgaorganisms associated with dental caries. Proc.Soc.Exp. Biol. Med.42,705(1939)

MILLER,B.F.,MUNTZ,J.A.,BRADEL,S.: Inhibitory effect of quaternary ammonium synthetic detergent on metabolism of dental plaque material. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.45,104(1940)

MILLER,L.D.: The presence of bacterial plaques on the surfaces of the teeth and their significance. Dent.Cosmos 44,425(1902)

MOLLE,W.H.: Efficacy of an enzyme toothpaste in the retardation of dental plaque. J.S.Calif.Ass.35,391(1967)

MÜHLEMANN,H.R.: Der marginale Parodotalinfekt. Schweiz.Mschr. Zahnheilk.80,36(1970)

MÜHLEMANN,H.R.: Zahnpaste. In: Orale Präventivmedizin, Fortbildungskurs, St.Moritz 1974(a)

MÜHLEMANN,H.R.: Einführung in die orale Präventivmedizin - Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart/Wien 1974(b)

MÜHLEMANN,H.R.: Zahnpaste und neue Abrasivstoffe. In: Individuelle orale Präventivmedizin, Fortbildungskurs Zahnärztl. Inst. Zürich, 2./3. März 1978

MÜHLEMANN,H.R.,RATEITSCHAK,K.H.,RENGGLI,H.H.: Parodontologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975, S. 10-34

MÜHLEMANN,H.R.,SON,S.: Gingival sulcus bleding - a leading symptom in initial gingivitis. Helv.odont.Acta 15,107(1971)

NEUMANN,G.,GRÖZNGER,H.: Untersuchungen über Gehalt und Stabiltät bioverfügbarer Fluorid-Ionen in Zahnpasten. Kariesprophylaxe 1,51(1979)

NÖSEL,H.: Über die Messungen des gelösten Sauerstoffs in Bier und Würze mit CO2-immunen Membranelektroden. Brauwelt 109,978 (1969)

OSTLE,B.: Statistics in research. Iowa State University Press. Iowa 1963

OTTE,H.-J.: Leitfaden der medizinischen Mikrobiologie. 4.Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1967

PARSONS,J.C.: Chemotherapie of dental plaque. A review. J.Periodont.45,177(1974)

PELLKOFER,J.: Die Volkskrankheit Parodontose, eine Ganzheitsbetrachtung. Zahnärztl.Prax.15,180(1964)

QUIGLEY,G.A.,HEIN,J.W.: Comparative cleansing efficiency of manual power brushing. J.amer.dent.Ass.65,26(1962)

QUISNO,R.,FOTER,M.J.: Cetylpyridinium chloride. I. Germicidal properties. J.Bacteriol.52,112(1946)

RATEITSCHAK,K.H.,RENGLLI,H.H.,MÜHLEMANN,H.R.: Parodontologie. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

REED,G.: Enzymes in food processing. Academic Press, New York/ London 1966, S.179 ff

REYNOLDS,H.,MASHIMO,P.,SLOTS,J.,SEDRANSK,N.,GENCO,R.: Use of Tetracycline in the treatment of adult periodontitis. II. Microbiological studies. J.dent.Res.57,267,Spec.Iss.A(1978)

RIETHE,P.: Untersuchungen über die Wirksamkeit von Mundpflegemitteln. Dtsch.zahnärtzl.Z.20,134(1965)

RIETHE,P.: Beitrag zur Wirkung grenzflächenaktiver Stoffe auf die Gingiva. In: Les Parodontopathies. Genf/Paris 1966, S.347-354

RIETHE,P.: Studien zur Mundhygiene mit grenzflöchenaktiven Stoffen. J.soc.Cosm.Chem.18,291(1967)

RIETHE,P.: Plaque-Hemmwirkung nach örtlicher Applikation von grenzflächenaktiven Stoffen im Tierexperiment. Dtsch.zahnärztl.Z.23,542(1968)

RIETHE,P.: Die Auswirkung von oberflächenaktiven Stoffen auf die "attached gingiva". J.soc.Cosm.Chem.20,301(1969)

RIETHE,P.: Plaque und Zahnstein in ihren Beziehungen zum marginalen Parodontium. Dtsch.zahnärztl.Z.24,915(1969)

RIETHE,P.: Paramecium caudatum als Indikator für den Einfluß grenzflächenaktiver Substanzen. Dtsch.Zahn-,Mund- u. Kieferhlk.54,37(1970)

RIETHE,P.: Die Quintessenz der Mundhygiene. 1.Aufl., Quintessenz Verlag, Berlin 1974

RIETHE,P.: Zahnpasten - kosmetische, prophylaktische oder therapeutisch-prophylaktische Mittel - Teil I, Zahnärztl.Mitt. 66,1083(1976a)

RIETHE,P.: Zahnpasten - kosmetische, prophylaktische oder therapeutisch-prophylaktische Mittel - Teil II, Zahnärztl.Mitt. 66,1139(1976b)

RIETHE,P.: Plaque - ihre Bedeutung bei der Entstehung von Karies und Parodontopathien. Blend-a-med Forschungsbericht 1976

RIETHE,P.,SCHMELZLE,R.,SCHWENZER,N.: Arzneimitteltherapie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Georg Thieme Verlag. Stuttgart/New York 1980

ROIGK,H.: Gedanken über unsere Mundpflegemittel. Zahnärztl.Mitt. 51,1003(1961)

ROSA de la,M.,STURZENBERGER,O.P.: Clinical reduction of gingivitis through the use of a mouthwash containing two quarternary ammonium compounds. J.Periodont.47,535(1976)

ROTGANS,J.: Über ein antibakterielles System im Speichel. Dtsch. zahnärztl.Z.33,280(1978)

ROTGANS,J.: Die Bedeutung des Speichels bei der Entstehung der Karies. Kariesprophylaxe 1,57(1979)

ROTGANS,J.: Foetor ex ore - Zusammenhänge zwischen dem Lactoperoxidase-Thiocyanat-Wasserstoffsuperoxid-System und Mundgeruch. Habil.Schr. Tübingen 1981

ROTHER,H.: Über den Einfluß von Licht und oxidierenden Stoffen auf Erfrischungsgetränke. Mineralwasser Ztg.16,561(1963)

ROZANIS,J.,JOHNSON,R.H.,HAQ,M.S.,SCHOFIELD,I.D.F.: Spiramycin as a selective dental plaque control agent: Laboratory data. J.periodont.Res.14,55(1979)

SACHS,L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer. Berlin 1968, S.309

SAUERWEIN,E.: Kariologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, S. 117-156

SCHARA,A,.TSOUMANIS,A.: Zum Problem des Ausbleichens von Orangenlimonaden. Mineralwasser Ztg.16,610 und 817(1963)

SCHEFFé,H.: A method for judging all contrasts in the analysis of variance. Biometrics 40:87(1953)

SCHLEGEL,D.: Hilfsmittel zur Mundhygiene. Zahnärztl.Mitt.67,748 (1977)

SCHROEDER,H.E.: Formation and inhibition of dental calculus. Hans Huber Verlag, Stuttgart 1969, S.129

SCOTT,D.,CRAIG,T.: Maintaining freshness (flavor and color) of bottled citrus beverages. Berverages 8,16 und 29(1967)

SHELTON,R.S.,CAMPEN,M.G.van,TILFORD,C.H.,LANG,H.C.,NISONGER,L., BANDELIN,F.J.,RUBENKOENIG,H.L.: Quaternary ammonium salts as germicides: I. Non-acylated quaternary ammonium salts derived from aliphatic amines. J.Amer.Chem.Soc.68,753(1946a)

SHELTON,R.S.,CAMPEN,M.G.van,TILFORD,C.H.,LANG,H.C.,NISONGER,L., BANDELIN,F.J.,RUBENKOENIG,H.L.: Quaternary ammonium salts as germicides: II. Quaternary ammonium salts derived from cyclic amines. J.Amer.Chem.Soc.68,757(1946b)

SHIOTA,T.,KUNKEL,M.F.: In: In vitro chemical and bacteriological changes in saliva. J.dent.Res.37,780(1958)

SILNESS,J.,LÖE,H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta odont.scand.22:121(1964)

SOKRANKSKY,S.S.: Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. J.dent.Res.49,203(1970)

SOKRANSKY,S.S.,MANGANIELLO,S.D.: The oral microbiota of man from birth to senility. J.Periodont.42,485(1971)

STEPHANS,R.M.: The dental plaque in relation to the etiology of caries. Int.dent.J.4,180(1953)

STEWART,G.G.: Mucinase - a possible means of reducing calculus formation. J.Peridont.23,85(1952)

STURZENBERGER,O.P.,LEONARD,G.J.: The effect of mouthwash as an adjunct in tooth cleaning. J.Periodont.40,299(1969)

SWING,W.K.,CRAWFORD,J.J.: Inhibition of plaque forming streptococci and diphteroids by organic compounds - IADR Abstr.No 208, J.dent.Res.50,104(1971)

TECHNICAL PRODUCT REPORTS: The Miranol(R) amphoteric surface active agents. 5.Aufl. Irvington. N.J.Miranol Chemical Co., Inc., 1967

THEILADE,E.,WRIGHT,W.H.,JENSEN,S.B.,LÖE,H.: Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical bacteriological investigation. J.Periodont.Res.1,1(1966)

THIELE,G.,WALTER,H.: Reallexikon der Medizin und ihrer Grenzgebiete, 2.Aufl., Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin/Wien, 1967

TURESKY,S.,GLICKMAN,J.,SANDBERG,R.: In vitro: Chemical inhibition of plaque formation. J.Periodont.43,263(1972)

VOLPE,A.R.,KUPEZAK,L.J.,BRANT,J.H.,KING,W.J.,KESTENBAUM,R.C., SCHISSEL,H.J.: Antimicrobial control of bacterial plaque and calculus and the effects of these agents on oral flora. J. dent.Res.48,832(1969)

WILLIAMS,W.D.: A contribution to the study of enamel. Dent.Cosmos 39,169(1897)

WINER,R.A.,COHEN,M.M.,CHAUNCEY,H.H.: Antibiotic therapy in periodontal disease. J.oral Ther.Pharm.2,404(1966)

YANKELL,S.L.,LEUNG,F.C.,GARDNER,J.M.,PAOR,W.S.: Spiramycin excretion in animals. I. A single oral dose in rats. J.dent.Res. 50,1359(1971)

YANKELL,S.L.,LEUNG,F.C.,GARDNER,J.M.,PAOR,W.S.: Spiramycin excretion in animals. III. A single oral dose in dogs. J.dent. Res.53,364(1974)

*****

LEBENSLAUF

Am 1.9.1954 wurde ich, Petra Stickforth, in Frankfurt/Main als Tochter des kaufmännischen Angestellten Peter Stickforth und seiner Frau Marianne geboren.

Von 1961 bis 1973 besuchte ich zuerst die Grundschule, sodann das Freihof-Gymnasium in Göppingen. Das Abitur bestand ich am 6.7.1973.

Im Sommersemester 1974 nahm ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen das Studium der Zahnmedizin auf.
Staatsexamen: 19.6.1979.
Die Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 28.6.1979.

Anschließend arbeitete ich eineinhalb Jahre als wissenschaftliche Angestellte am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Tübingen.
Seit April 1981 bin ich in einer zahnärztlichen Praxis in München als Assistentin tätig.

Danksschrift

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof.Dr.Dr.P.Riethe dafür bedanken, daß er mir in seiner Abteilung die Promotion ermöglichte. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz.Dr. J.Rotgans für die Überlassung des Themas, für die praktische Mithilfe bei den Versuchen, sowie für die freundliche Hilfestellung und Unterstützung bei der Auswertung und Verarbeitung der Ergebnisse. Last not least ein "Dankeschön" an Frau G.Armbruster für ihre stete Hilfsbereitschaft bei der Ausarbeitung und Gestaltung des Textes.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45